JUSTUS LIEBIGS

ANNALEN DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND

ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 563

MIT 39 FIGUREN IM TEXT

1949

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

P. 105 | 49 | III

P. 312/59

Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten. Copyright 1949 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstr.
Printed in Germany. Druck: A. Bagel, Graph. Großbetrieb, Düsseldorf.

Inhalt des 563. Bandes

K. Bodendorf, Josef Mildner und Traute Lehmann, Über Antipyrin aldehyd und Antipyrinsäure 1

Walther Dilthey und Anneliese Kaiser †, 2- und 4-Methyl-5,6-benzochinoline 11

F. Krollpfeiffer, H. Hartmann und F. Schmidt, Über Sulfoniumsalze als Zwischenprodukte bei Synthesen von Thionaphthenderivaten 15

Gerhard Hesse und Eva Bücking, Die Synthese der Reduktinsäure . . 31

Gerhard Hesse und Klaus W. F. Böckmann, Die Synthese der Methylreduktinsäuren. IV. Mitteilung über afrikanische Pfeilgifte 37

Horst Böhme, Harriet Fischer und Rudolf Frank, Darstellung und Eigenschaften der α-halogenierten Thioäther 54

P. Pfeiffer, W. Jenning und H. Stöcker, Autoxydationserscheinungen VI 73

Clemens Schöpf, Georg Göttmann, Eva-Maria Meisel und Ludwig Neuroth †, Über β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylalkohol 86

Rudolf Criegee und Werner Schnorrenberg, Zur Konstitution der Salpetersäureester 93

Walter Theilacker und Hugo Mohl, Zur Stereochemie der Halogenimine II. Die Beckmannsche Umlagerung der Keton-chlorimine 99

Walter Theilacker, Ingeborg Gerstenkorn und Friedrich Gruner, Die Beckmannsche Umlagerung bei Oxim-O-Äthern 104

Georg Wittig, Georg Keicher, Alfred Rückert und Paul Raff, Über Boralkalimetall-organische Komplexverbindungen (mit 3 Figuren im Text) 110

Hans Herloff Inhoffen und Georg Stoeck, Untersuchungen an Steroiden (mit 6 Figuren im Text) 127

Burckhardt Helferich und Karl-Friedrich Wedemeyer, Zur Darstellung von Glucosiden aus Acetobromglucose (mit 2 Figuren im Text) . 139

Karl Freudenberg und Gustav Dietrich, Vergleichende Untersuchung des Fichten- und Buchen-Lignins 146

K. L. Wolf und G. Metzger, Übermolekül-Bildung und Übermolekül-Gleichgewichte (mit 13 Figuren im Text) 157

Hans Herloff Inhoffen, Georg Stoeck und Enno Lübcke, Totalsynthese des 1′,6-Dimethyl-1,2-benzanthracens und des 1′,5,6-Trimethyl-1,2-benzanthracens (mit 1 Figur im Text) 177

Heinz Gehlen, Über N^3-Cyan-säurehydrazide und ihre Umwandlung in 1,2,4-Triazolone-3 185

Dietrich Jerchel und Hans Fischer, Diphenyl-substituierte Formazane und Tetrazoliumsalze (mit 1 Figur im Text) 200

Dietrich Jerchel und Hans Fischer, Über Diformazane und Ditetrazoliumsalze (mit 1 Figur im Text) 208

Feodor Lynen und Helmut Holzer, Über den aeroben Phosphatbedarf der Hefe. II. Die Umsetzung von Butylalkohol und Butyraldehyd (mit 9 Figuren im Text) 213

Hermann Engelhard, Heinz Schilfarth und Heinz-Günther Kaul, Die Oberflächenspannung aliphatischer Oxysäurecester (mit 3 Figuren im Text) 239

Alphabetisches Autorenregister

Bodendorf, K., Josef Mildner und Traute Lehmann, 1.
Böckmann, Klaus, W. F., siehe Gerhard Hesse.
Böhme, Horst, Harriet Fischer und Rudolf Frank, 54.
Bücking, Eva, siehe Gerhard Hesse.
Criegee, Rudolf und Werner Schnorrenberg, 93.
Dietrich, Gustav, siehe Karl Freudenberg.
Dilthey, Walther und Anneliese Kaiser †, 11.
Engelhard, Hermann, Heinz Schilfarth und Heinz-Günther Kaul, 239.
Fischer, Hans, siehe Dietrich Jerchel.
Fischer, Hans, siehe Dietrich Jerchel.
Fischer, Harriet, siehe Horst Böhme und Rudolf Frank.
Frank, Rudolf, siehe Horst Böhme und Harriet Fischer.
Freudenberg, Karl und Gustav Dietrich, 146.
Gehlen, Heinz, 185.
Gerstenkorn, Ingeborg, siehe Walter Theilacker und Friedrich Gruner.
Göttmann, Georg, siehe Clemens Schöpf, Eva-Maria Meisel und Ludwig Neuroth †.
Gruner, Friedrich, siehe Walter Theilacker und Ingeborg Gerstenkorn.
Hartmann, H., siehe F. Krollpfeiffer und F. Schmidt.
Helferich, Burckhardt und Karl-Friedrich Wedemeyer, 139.
Hesse, Gerhard und Eva Bücking, 31.
Hesse, Gerhard und Klaus W. F. Böckmann, 37.
Holzer, Helmut, siehe Feodor Lynen.
Inhoffen, Hans Herloff und Georg Stoeck, 127.
Inhoffen, Hans Herloff, Georg Stoeck und Enno Lübcke, 177.
Jenning, W., siehe P. Pfeiffer und H. Stöcker.
Jerchel, Dietrich und Hans Fischer, 200.
Jerchel, Dietrich und Hans Fischer, 208.
Kaiser, Anneliese †, siehe Walther Dilthey.
Kaul, Heinz-Günther, siehe Hermann Engelhard und Heinz Schilfarth.
Keicher, Georg, siehe Georg Wittig, Alfred Rückert und Paul Raff.
Krollpfeiffer, F., H. Hartmann und F. Schmidt, 15.
Lehmann, Traute, siehe K. Bodendorf und Josef Mildner.
Lübcke, Enno, siehe Hans Herloff Inhoffen und Georg Stoeck.
Lynen, Feodor und Helmut Holzer, 213.
Meisel, Eva-Maria, siehe Clemens Schöpf, Georg Göttmann und Ludwig Neuroth †.
Metzger, G., siehe K. L. Wolf.
Mildner, Josef, siehe K. Bodendorf und Traute Lehmann.
Mohl, Hugo, siehe Walter Theilacker.
Neuroth, Ludwig †, siehe Clemens Schöpf, Georg Göttmann und Eva-Maria Meisel.
Pfeiffer, P., W. Jenning und H. Stöcker, 73.
Raff, Paul, siehe Georg Wittig, Georg Keicher und Alfred Rückert.
Rückert, Alfred, siehe Georg Wittig, Georg Keicher und Paul Raff.
Schilfarth, Heinz, siehe Hermann Engelhard und Heinz-Günther Kaul.
Schmidt, F., siehe F. Krollpfeiffer und H. Hartmann.
Schnorrenberg, Werner, siehe Rudolf Criegee.
Schöpf, Clemens, Georg Göttmann, Eva-Maria Meisel und Ludwig Neuroth †, 86.
Stoeck, Georg, siehe Hans Herloff Inhoffen.
Stoeck, Georg, siehe Hans Herloff Inhoffen und Enno Lübcke.
Stöcker, H., siehe P. Pfeiffer und W. Jenning.
Theilacker, Walter und Hugo Mohl, 99.
Theilacker, Walter, Ingeborg Gerstenkorn und Friedrich Gruner, 104.
Wedemeyer, Karl-Friedrich, siehe Burckhardt Helferich.
Wittig, Georg, Georg Keicher, Alfred Rückert u. Paul Raff, 110.
Wolf, K. L. und G. Metzger, 157.

POLYTECHNIKA

JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND

ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

—

BAND 563 · HEFT 1/2

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

Liebigs Annalen der Chemie · Weinheim/Bergstr. 1949 · Band 563 · Heft 1/2 · Seiten 1—176

Inhalt

K. Bodendorf, Josef Mildner und Traute Lehmann, Über Antipyrinaldehyd und Antipyrinsäure 1
Walther Dilthey und Anneliese Kaiser †, 2- und 4-Methyl-5,6-benzochinoline 11
F. Krollpfeiffer, H. Hartmann und F. Schmidt, Über Sulfoniumsalze als Zwischenprodukte bei Synthesen bei Thionaphthenderivaten 15
Gerhard Hesse und Eva Bücking, Die Synthese der Reduktinsäure. . . . 31
Gerhard Hesse und Klaus W. F. Böckmann, Die Synthese der Methylreduktinsäuren. IV. Mitteilung über afrikanische Pfeilgifte 37
Horst Böhme, Harriet Fischer und Rudolf Frank, Darstellung und Eigenschaften der α-halogenierten Thioäther 54
P. Pfeiffer, W. Jenning und H. Stöcker, Autoxydationserscheinungen VI . 73
Clemens Schöpf, Georg Göttmann, Eva-Maria Meisel und Ludwig Neuroth †, Über β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylalkohol 86
Rudolf Criegee und Werner Schnorrenberg, Zur Konstitution der Salpetersäureester 93
Walter Theilacker und Hugo Mohl, Zur Stereochemie der Halogenimine II. Die Beckmannsche Umlagerung der Keton-chlorimine 99
Walter Theilacker, Ingeborg Gerstenkorn und Friedrich Gruner, Die Beckmannsche Umlagerung bei Oxim-O-Äthern 104
Georg Wittig, Georg Keicher, Alfred Rückert und Paul Raff, Über Boralkalimetall-organische Komplexverbindungen (mit 3 Figuren im Text) . . 110
Hans Herloff Inhoffen und Georg Stoeck, Untersuchungen an Steroiden (mit 6 Figuren im Text) 127
Burckhardt Helferich und Karl-Friedrich Wedemeyer, Zur Darstellung von Glucosiden aus Acetobromglucose (mit 2 Figuren im Text) 139
Karl Freudenberg und Gustav Dietrich, Vergleichende Untersuchung des Fichten- und Buchen-Lignins 146
K. L. Wolf und G. Metzger, Übermolekül-Bildung und Übermolekül-Gleichgewichte (mit 13 Figuren im Text). 157

Für die Herren Mitarbeiter zur Beachtung

Eine wissenschaftliche Zeitschrift kann bei gleichen Herstellungskosten ihren Lesern um so mehr bringen, je knapper die einzelnen Beiträge in der Abfassung gehalten sind. Kürze der Darstellung ist dem Verständnis förderlicher als ungehemmte Weitschweifigkeit. Auf lange historische Einleitungen, wiederholte Beschreibung schon geschilderter Operationen, auf die liebevolle Charakterisierung an sich nebensächlicher Substanzen aus parallelen Reihen sollte verzichtet werden. Hier ist gedrängte Zusammenfassung im Lapidarstil am Platze.

Die Redaktion behält sich vor, Manuskripte, die den angedeuteten Grundsätzen entgegenlaufen, dem Autor zur Kürzung zurückzusenden.

Abhandlungen, deren Inhalt, wenn auch nur teilweise, schon an anderer Stelle veröffentlicht worden ist oder veröffentlicht werden soll, werden nicht aufgenommen.

Es wird besonders gebeten, die Korrekturen rasch zu erledigen. Nur dann ist das schnelle Erscheinen der Abhandlungen gewährleistet. Verzögerte Korrekturen führen zur Zurückstellung des betr. Beitrages.

Zusammengesetzte Namen sollen der Übersichtlichkeit wegen schon im Manuskript unter Anwendung von Trennungsstrichen wiedergegeben werden, z. B. Methyl-naphthyl-keton, nicht „Methylnaphthylketon".

Formeln, die wiederkehren, werden zweckmäßig mit römischen Ziffern numeriert, die einen einfachen Hinweis gestatten.

Bei der Wiedergabe der Analysen ist im allgemeinen von der Ausführung der Belegzahlen Abstand zu nehmen.

Zitate von Zeitschriften werden nach dem jetzt allgemein eingeführten Brauch abgekürzt.

Die Redaktion

Liebigs Annalen erscheinen in Bänden zu je drei Heften. Die Redaktion besorgt Prof. Heinrich Wieland, (13b) Starnberg, Obb., Schießstättstraße 12.

50 Sonderabzüge werden den Verfassern unberechnet geliefert.

Abonnementspreis je Band 15,— DM. zuzügl. Versandkosten.

Copyright 1949 by Verlag Chemie, GmbH., (Geschäftsführer: Eduard Kreuzhage) Weinheim/Bergstr. — Printed in Germany — Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten.

Ausgegeben am 5. Mai 1949

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

563. Band

Die Beiträge für das vorliegende Doppelheft sind Herrn Prof. Dr. Hans Meerwein, Marburg, von Schülern und Freunden zum 70. Geburtstag (20. Mai 1949) gewidmet.

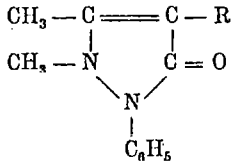
Über Antipyrinaldehyd und Antipyrinsäure

Von *K. Bodendorf*, *Josef Mildner* und *Traute Lehmann*

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Breslau)

[Eingelaufen am 14. Juni 1948]

Das vor längerer Zeit von Bodendorf und Koralewski[1]) beschriebene *Antipyrylcarbinol* (I), das durch Kondensation von Formaldehyd und Antipyrin leicht zugänglich ist, stellt zwar eine recht labile Substanz dar, doch erschien es nicht aussichtslos, durch geeignete milde Oxydation die Darstellung des *Antipyrinaldehyd* (II) und der *Antipyrinsäure* (III) zu versuchen.



I. R = CH_2OH
II. R = CHO
III. R = COOH
IV. R = $CH(OH)\cdot CCl_3$
V. R = $CO\cdot COOH$
VI. R = $CHOH\cdot COOH$

Die Gewinnung der *Antipyrinsäure*, die inzwischen auch von H. P. Kaufmann[2]) auf anderem Wege erhalten worden ist, gelang zwar verhältnismäßig glatt, doch konnte der *Aldehyd* so nicht erhalten werden. Es wurde daher daran gedacht, das von Behal und Choay[3]) beschriebene Kondensationsprodukt von Antipyrin mit Chloral (IV) durch Verseifung und Oxydation in die Ketosäure (V) überzuführen und daraus durch Decarboxylierung den Aldehyd (II) zu gewinnen. Es zeigte sich aber, daß dieser Umweg nicht nötig war und übrigens schon wegen der später festgestellten Alkali- und Säureempfindlichkeit des Aldehyds nicht zum Ziel führen kann. Die Einwirkung alkoholischer Lauge auf *Trichlormethyl-antipyryl-carbinol* (IV) liefert etwas Chloroform und als Hauptprodukt eine Säure vom Schmp. 216°, die aber nicht die

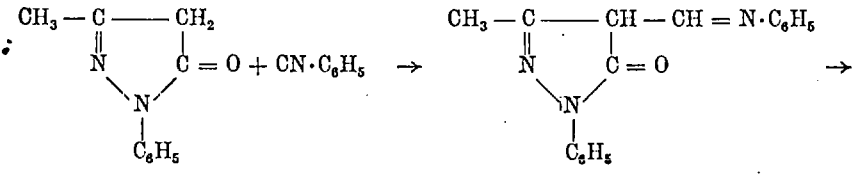
[1]) Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **271**, 113 (1933).
[2]) Ebenda **278**, 439 (1940).
[3]) Ann. chem. 27 (6), 331.

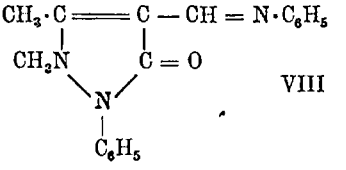
gesuchte *Antipyryl-oxyessigsäure* (VI) darstellt, sondern später als *Di-antipyryl-essigsäure* (VII) $(A)_2CH \cdot COOH$ (A = Antipyryl) identifiziert werden konnte. Der dabei durch Chloroformabspaltung zweifellos nebenher entstehende Antipyrinaldehyd läßt sich jedoch nicht isolieren.

Die hier als Nebenreaktion ablaufende Spaltung des *Trimethyl-antipyryl-carbinols* läßt sich jedoch bei Verwendung von Kaliumcarbonatlösung zur Hauptreaktion gestalten, wobei in nahezu quantitativer Ausbeute Antipyrinaldehyd (II) erhalten wird:

$$A \cdot CHOH \cdot CCl_3 \rightarrow A \cdot CHO + CHCl_3$$

Der so erhaltene Antipyrinaldehyd gibt aus Dioxan oder (wenig) Wasser intensiv gelbgefärbte Kristalle vom Schmp. 161°; er ist in Wasser und den meisten organischen Lösungsmitteln leicht löslich, läßt sich mit Permanganat glatt zu Antipyrinsäure (III) oxydieren, durch Hydrierung in das Carbinol (II) umwandeln und gibt mit Carbonylreagenzien gut kristallisierende Derivate (Bisulfitverbindung, Oxim, Semicarbazon, Phenylhydrazon). Nun haben jedoch Losco und Passerini[4]) unter der Bezeichnung „Antipyrinaldehyd" bereits eine Substanz beschrieben, die sie aus Phenyl-methyl-pyrazolon und Phenylisonitril durch Methylierung und nachfolgende Spaltung des Anils (VIII) mit Alkali erhielten:





VIII

Die dabei erhaltene und von ihnen als Antipyrinaldehyd bezeichnete Substanz bildet farblose Kristalle vom Schmp. 216—217° und gibt Carbonylderivate, die von den unseren verschieden sind. M. Ridi[5]) konnte aus jener Verbindung stereoisomere Formen der Derivate gewinnen, die aber auch mit unseren nicht identisch sind:

[4]) Gazz. **69**, 664 (1939); **70**, 410 (1940).
[5]) Gazz. **71**, 95 (1941).

	Losco und Passerini	Ridi		Eigene Präparate
		a	b	
Aldehyd	216—217°			161°
Oxim	220—221°	220—222°	228—230°	216—218°
Semicarbazon	204—208°	204—208°	249—251°	223—224°
Phenylhydrazon . . .	190—192°	190—192°	253—255°	236—238°

Auch ist die Oxydation zu einer jenem vermeintlichen Aldehyd entsprechenden Säure nicht beschrieben.

Es ist bereits erwähnt worden, daß unser Antipyrinaldehyd gegen Alkali unbeständig ist; erhitzt man seine wäßrige Lösung mit 10proz. Natronlauge, so scheidet sich fast augenblicklich ein Öl ab, das nach dem Erkalten erstarrt und aus verdünntem Alkohol gelbe Kristalle von unscharfem Schmp. und den Analysendaten des Aldehyd liefert. Diese Substanz gibt aber bei mehrfachem Umkristallisieren unter Verwendung von Tierkohle jene von Losco und Passerini beschriebene Verbindung, die also ein Umwandlungsprodukt des Antipyrinaldehyds darstellt. Über diese Verbindung, deren Natur zunächst noch unklar ist, soll später berichtet werden; es besteht jedenfalls kein Zweifel darüber, daß die Bezeichnung Antipyrinaldehyd nur für die von uns beschriebene Verbindung zu Recht besteht.

In entsprechender Weise konnte aus *Tolypyrin* (p-Tolyl-dimethylpyrazolon) über das Chloralkondensationsprodukt *Tolypyrinaldehyd* und daraus *Tolypyrinsäure*, aus 1,3-Diphenyl-2-methyl-5-pyrazolon der dazugehörige Aldehyd und daraus die Säure dargestellt werden.

Antipyrinaldehyd besitzt normales Kondensationsvermögen. Mit Acetophenon wurde das ungesättigte Keton (IX), mit Anilin die Schiffsche Base (X) erhalten.

$$A{\cdot}CH = CH{\cdot}CO{\cdot}C_6H_5 \quad (IX) \qquad A{\cdot}CH = N{\cdot}C_6H_5 \quad (X)$$

Methylamin, Äthylamin und Cyclohexylamin geben gleichfalls die entsprechenden ungesättigten Verbindungen XI—XIII, die sich zu den sekundären Basen XIV—XVI hydrieren lassen:

$$A.\ CH = N{\cdot}R \xrightarrow{H_2} A.\ CH_2 - NHR$$

XI.	$R = C_6H_{11}$	XIV.	$R = C_6H_{11}$
XII.	$R = C_2H_5$	XV.	$R = C_2H_5$
XIII.	$R = CH_3$	XVI.	$R = CH_3$

Die Verbindungen (XV) und (XVI) geben mit Kaliumcyanat in saurer Lösung die Harnstoffderivate (XVII) und (XVIII).

Die sekundäre Base (XVI) gibt mit Jodmethyl das quartäre Jodid (XIX) $A \cdot CH_2 \cdot N(CH_3)_3J$, das mit dem Jodmethylat des von

Mannich und Kather[6]) aus Antipyrin, Formaldehyd und Dimethylamin dargestellte *Antipyrinomethyl-dimethylamins* (XX) $A \cdot CH_2 \cdot N(CH_3)_2$ identisch ist. Schließlich konnte die Base (XVI) durch Kondensation mit Formaldehyd und Antipyrin in das gleichfalls von Mannich und Kather[6]) dargestellte *Bisantipyrinomethyl-methylamin* (XXI) übergeführt werden.

Zur Gewinnung der *Antipyryl-oxyessigsäure* (VI), die, wie bereits erwähnt, durch alkalische Verseifung von (IV) nicht erhalten werden konnte, wurde Antipyrinaldehyd über die Bisulfitverbindung in das Cyanhydrin (XXII)

(XXI) $A \cdot CH_2 \cdot N(CH_3) \cdot CH_2 \cdot A$ (XXII) $A \cdot CH(OH) \cdot CN$ $A_2CH \cdot COOH$ (VII)

übergeführt und dieses durch Kochen mit Salzsäure verseift. Dabei wurde aber nicht die erwartete Antipyryl-oxyessigsäure (VI), sondern wieder Diantipyrylessigsäure (VII) erhalten. Die Entstehung dieser Säure kann nur so ablaufen, daß ein Teil des Cyanhydrins bei der Verseifung Antipyrin zurückbildet, das mit Cyanhydrin oder mit daraus normal entstandener Antipyryl-oxyessigsäure weiterreagiert. Demnach müßte aber auch Antipyrinaldehyd unter den Reaktionsbedingungen Antipyrin zurückbilden, was ganz offenbar auch der Fall ist. Erhitzt man nämlich Antipyrinaldehyd mit Salzsäure, so erhält man nahezu quantitativ Triantipyrylmethan (XXIII), das man rationeller auch aus Antipyrinaldehyd und Antipyrin darstellt: $A \cdot CHO + 2\,A \cdot H \rightarrow (A)_3CH$ (XXIII). Antipyrinaldehyd gibt also offenbar beim Kochen mit Salzsäure unter Abspaltung von Kohlenoxyd Antipyrin zurück (beim Erhitzen über den Schmp. ist er dagegen beständig). Damit scheint ganz allgemein die Substitution des Antipyrins in 4-Stellung zu wenig stabilen Derivaten zu führen, denn auch das Carbinol (I) gibt unter Abspaltung von Formaldehyd leicht Antipyrin zurück, und die Antipyrinsäure wird schon bei längerem Kochen mit Wasser oder bei kurzem Erhitzen über den Schmp. zu Antipyrin decarboxyliert.

Wie schon erwähnt, läßt sich *Antipyrinaldehyd* durch Oxydation mit Permanganat in *Antipyrinsäure* überführen. Bereits vorher[7]) war diese Säure, die inzwischen auch von H. P. Kaufmann[2]) auf anderem Wege erhalten worden ist, durch Oxydation von *Antipyrylcarbinol* mit Permanganat in alkalischer Lösung dargestellt worden. Permanganat hat sich dabei bisher nicht durch andere Oxydationsmittel ersetzen lassen, da der Pyrazolonkern nicht stabil genug ist; auch mußten *saure*

[6]) Arch. Pharm. **257**, 23 (1919).

[7]) Die ersten Versuche wurden 1938 im Pharmazeut. Institut der Universität Istanbul mit Hayriye Amal ausgeführt, die darüber bereits selbständig und unter eigenem Namen berichtet hat (C. **1942**, I 2130).

Reaktionsbedingungen, die das *Antipyrylcarbinol* schnell in *Methylen-bis-antipyrin* überführen, ganz ausscheiden. Bei den Eigenschaften der *Antipyrinsäure* und ihrer Derivate, von denen einige im Versuchsteil beschrieben werden, fällt besonders auf, daß die Säure in Wasser schwer löslich ist, während ihr *Methyl-* und *Äthylester* sich darin leicht lösen.

Zur Sicherung der Konstitution des *Antipyrinaldehyds* schien uns dann die Darstellung der Antipyrinsäure noch auf anderem Wege erwünscht. Dazu bot sich der von H. Schott[8]) beschriebene *1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon-4-carbonsäureester* an.

Auffälligerweise sind in der Literatur bisher keine Versuche beschrieben worden, durch Methylierung der Verbindung zum *Antipyrinsäureester* zu gelangen. Vielleicht liegt die Erklärung darin, daß die übliche Methylierung mit Methyljodid nicht zum Ziel führt; man erhält dabei lediglich harzige, nicht identifizierbare Produkte. Ganz glatt und mit guter Ausbeute konnten wir die Methylierung mit Dimethylsulfat in alkalischer Lösung durchführen. Der so gewonnene Antipyrinsäureester ist mit dem durch Veresterung von Antipyrinsäure gewonnenen Präparat identisch.

Schließlich gelang uns die Darstellung der Antipyrinsäure noch auf einem dritten Wege. Benary und Schmidt[9]) haben bei Versuchen, Antipyrin mit Chlorkohlensäureester in Schwefelkohlenstoff bei Gegenwart von wasserfreiem Aluminiumchlorid umzusetzen, in einer sehr merkwürdigen Reaktion *Dithio-antipyrinsäureester* erhalten. Bei der Verseifung dieses Esters erhielten sie eine Säure vom Schmp. 81—82°, die sie als *Monothio-antipyrinsäure* ansprechen. Beim Nacharbeiten dieser Versuche konnte zwar der Dithio-antipyrinsäureester wie beschrieben erhalten werden, jedoch fanden wir bei der Verseifung zunächst immer nur eine schwefelhaltige Säure vom Schmp. 188—189°. Erst später konnte unter anderen Verseifungsbedingungen auch die von Benary und Schmidt beschriebene Säure vom Schmp. 81—82° erhalten werden. Dabei ergab sich eine sehr auffällige Beobachtung, die bisher noch nicht aufgeklärt werden konnte; verseift man nämlich den Dithio-antipyrinsäureester mit rein alkoholischer Kalilauge, so erhält man die Säure vom Schmp. 188—189°, während die Verseifung mit *wäßrig*-alkoholischer Kalilauge nur die Säure vom Schmp. 81—82° liefert. Die Säuren lassen sich nicht ineinander überführen. Die hochschmelzende Säure dürfte die Monothio-antipyrinsäure darstellen; sie gibt nämlich beim Erhitzen über den Schmp. Antipyrin, und ihr Säurechlorid gibt ebenso wie ihr Methylester bei der Verseifung Antipyrinsäure. Die niedrigschmelzende Säure dagegen gibt beim Erhitzen über den Schmelzpunkt keine definierten Produkte, und ihr Methylester liefert bei der Verseifung die Ausgangssäure zurück. Über die Natur dieser Säure kann noch nichts ausgesagt werden.

[8]) B **29**, 1933 (1896).
[9]) B **57**, 517 (1924).

Beschreibung der Versuche

Verseifung von Trichlormethyl-antipyryl-carbinol (IV) mit alkoholischer Lauge

20 g Trichlormethyl-antipyryl-carbinol[10]) wurden in Alkohol gelöst, mit 60 ccm 10proz. alkoholischer Natronlauge versetzt und erhitzt. Das zunächst in ziemlich heftiger Reaktion entstehende Chloroform wurde nach 6 Stunden zusammen mit dem Alkohol abdestilliert, der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt: 1,7 g gelbe Kristalle vom Schmp. 216° (aus verd. Alkohol), die nicht näher charakterisiert wurden. Die wäßrige Lösung gab mit Salzsäure 11,5 g Diantipyrylessigsäure (VII) vom Schmp. 239—241° (aus verd. Alkohol).

$C_{24}H_{24}N_4O_4$ (432,5) Ber. C 66,65 H 5,59 N 12,96
Gef. ,, 66,74 ,, 5,60 ,, 13,0.
Äquiv. 436 (durch Titration)

Antipyrinaldehyd (II)

420 g Trichlormethyl-antipyryl-carbinol (IV) werden in 750 ccm kalt gesättigter, zum Sieden erhitzter Kaliumcarbonatlösung eingetragen; das Gemisch wird unter Rühren weiter erhitzt, wobei unter Gelbfärbung und allmählich zunehmender Verflüssigung Chloroform abgespalten wird. Schließlich schwimmt das Reaktionsprodukt als braunes Öl auf der Lösung und erstarrt beim Reiben oder Animpfen zu einer körnigen Masse. Man läßt nun erkalten, saugt scharf ab, wäscht mit wenig kaltem Wasser und trocknet auf Ton.

Zur Reinigung nimmt man in $CHCl_3$ auf, trocknet und verdampft das Lösungsmittel; Ausbeute: 258 g = 95% d. Th. Der Rohaldehyd wird zweckmäßig erst aus Dioxan, dann aus Essigester-Alkohol (1 + 1) und schließlich aus Wasser umkristallisiert und gibt dann gelbe Nadeln vom Schmp. 161°; leicht löslich in Chloroform, Alkohol, Wasser, schwer in Äther, Benzol.

$C_{12}H_{12}N_2O_2$ (216,2) Ber. C 66,65 H 5,59 N 12,96
Gef. ,, 66,51 ,, 5,68 ,, 12,97.

Oxim. Aus 1,08 g Antipyrinaldehyd mit 0,78 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 1 g Natriumacetat in wenig Wasser scheidet sich das Oxim fast augenblicklich als feine weiße Nadeln ab; Schmp. 216—218° (aus verd. Alkohol).

$C_{12}H_{13}N_3O_2$ (231,25) Ber. C 62,3 H 5,69 N 18,17
Gef. ,, 62,3 ,, 5,71 ,, 18,17.

Semicarbazon. Aus 1,0 g Antipyrinaldehyd mit 1,15 g Semicarbazid-hydrochlorid und 1,5 g Kaliumacetat in wenig Wasser erhält man fast augenblicklich das Semicarbazon als feine weiße Nadeln; Schmp. 223—224° (Zers.) (aus 50proz. Alkohol).

$C_{13}H_{15}N_5O_2 \cdot 2\,H_2O$ (309,3) Ber. C 50,47 H 6,19 N 22,64 H_2O 11,65
Gef. ,, 50,8 ,, 6,32 ,, 22,59 ,, 11,66.

Phenylhydrazon. 2,16 g Antipyrinaldehyd in 10 ccm Wasser gibt mit 1,08 g Phenylhydrazin in verd. Essigsäure eine dicke gelbe Fällung; aus abs. Alkohol gelbe Nadeln vom Schmp. 236—238° (Zers.).

$C_{18}H_{18}N_4O$ (306,36) Ber. C 70,56 H 5,92 N 18,23
Gef. ,, 70,47 ,, 5,99 ,, 18,23.

[10]) Behal und Choay l. c. Man erhitzt zweckmäßiger im Ölbad auf 120°, bis die geschmolzene Mischung fest wird (~ 2 Std.), zerkleinert und wäscht reichlich mit Wasser.

Antipyrinaldehyd und Acetophenon (IX)

2,16 g Antipyrinaldehyd wurden in der gerade ausreichenden Menge Wasser gelöst, dazu gab man 1,2 g Acetophenon, 5 ccm 10proz. Natronlauge und soviel Alkohol, daß die Mischung homogen wurde. Am nächsten Tage hatten sich gelbe Nadeln abgeschieden, die aus 80proz. Alkohol gelbe Schuppen vom Schmp. 192° gaben.

$C_{20}H_{18}N_2O_2$ (318,36) Ber. C 75,45 H 5,70 N 8,80
Gef. ,, 75,56 ,, 5,87 ,, 9,17.

Antipyrinaldehyd und Anilin (X). 2,16 g Antipyrinaldehyd wurden mit 0,93 g frisch destilliertem Anilin und 1 g gepulvertem Kaliumcarbonat ½ Stunde auf dem Wasserbade erwärmt. Die nach dem Erkalten erhaltene gelbe, körnige Masse wurde aus Alkohol, dann aus Benzol umkristallisiert; orangefarbene Kristalle vom Schmp. 152°.

$C_{18}H_{17}N_3O$ (291,34) Ber. C 74,20 H 5,88 N 14,43
Gef. ,, 74,29 ,, 6,08 ,, 14,45.

Antipyrinaldehyd und Cyclohexylamin (XI). 5 g Antipyrinaldehyd wurden, in wenig Alkohol gelöst, mit 2,3 g Cyclohexylamin versetzt; nach kurzer Zeit erhielt man 5,95 g gelber Kristalle, die aus Alkohol umkristallisiert den Schmp. 148° aufweisen.

$C_{18}H_{23}N_3O$ (297,4) Ber. C 72,69 H 7,79 N 14,13
Gef. ,, 72,62 ,, 7,77 ,, 14,46.

Hydrierung (XIV). 2,5 g des ungesättigten Produktes (XI) wurden in alkoholischer Lösung mit Pd-Tierkohle hydriert. Verbrauch 190 ccm. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels farblose Kristalle vom Schmp. 88° (aus Benzol).

$C_{18}H_{25}N_3O$ (299,4) Ber. N 14,04 Gef. N 14,45.

Antipyrinaldehyd und Äthylamin (XII—XV). 10 g Antipyrinaldehyd wurden in alkoholischer Lösung mit 2,1 g Äthylamin versetzt. Da kristalline Produkte nicht erhalten werden konnten, wurde die Lösung mit Pd-Tierkohle hydriert: Verbrauch 1040 ccm. Der Alkohol hinterließ 10,9 g gelbbraunen Rückstand (XV), der nicht kristallisierte. Daher wurde zur Gewinnung des *Harnstoffderivats* (XVII) 1 g in wenig Alkohol gelöst, mit 0,33 g Kaliumcyanat in wenig Wasser und 0,25 g Essigsäure versetzt. Nach einigen Tagen wurde die Lösung mit Natronlauge alkalisiert und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt: 0,95 g weiße Kristalle vom Schmp. 165° (aus Essigester), leicht löslich in Wasser, Alkohol, Benzol.

$C_{15}H_{20}N_4O_2$ (288,34) Ber. C 62,48 H 6,99
Gef. ,, 62,28 ,, 6,91.

Antipyrinaldehyd und Methylamin (XIII, XVI). 10 g Antipyrinaldehyd wurden in alkoholischer Lösung mit 2,7 g Methylamin 2 Stunden stehen gelassen und dann mit Pd-Tierkohle hydriert: Verbrauch 1040 ccm. Der Alkohol hinterließ 10,65 g hellgelbes Produkt (XVI), das nicht kristallisierte. Aus Essigester erhielt man mit 1 Äquival. wasserfreier Salpetersäure das *Nitrat* in weißen Kristallen vom Schmp. 168° (aus Alkohol-Essigester 1:1).

$C_{13}H_{17}N_3O \cdot HNO_3$ (294,3) Ber. N 19,04 Gef. N 18,68.

In gleicher Weise wurde auch das *saure Sulfat* erhalten; Schmp. 163° (aus Alkohol-Essigester 1:1).

$C_{13}H_{17}N_3O \cdot H_2SO_4$ (329,37) Ber. SO_4 29,16 Gef. SO_4 29,14.

Jodid. Aus abs. Alkohol Schmp. 179°.

Ber. J 35,3 Gef. J 35,28 (argentometrisch)

Harnstoffderivat (XVIII) dargestellt wie XVII. Aus Essigester lange weiße Nadeln vom Schmp. 167°.

$C_{14}H_{16}N_4O_2$ (274,3) Ber. C 61,29 H 6,61
Gef. „ 61,01 „ 6,25.

Jodmethylat (XIX). 2 g XVI wurden in wenig Essigester gelöst mit 1,23 g Methyljodid versetzt. Unter schwachem Erwärmen scheidet sich ein Öl ab, das bald kristallisiert. Aus abs. Alkohol farblose Kristalle vom Schmp. 204°. Mit analog hergestelltem Jodmethylat des Antipyrinomethyl-dimethylamins[6]) keine Schmp.-Depression.

$C_{15}H_{22}N_3OJ$ (387,27) Ber. J 32,77 Gef. J 32,83.

Bisantipyrinomethyl-methylamin (XXI). 1 g Antipyrinomethyl-methylamin(XVI) wurde mit 0,82 g Antipyrin, 0,37 g 35proz. Formaldehydlösung und 0,45 g 35proz. Salzsäure stehen gelassen. Die saure Lösung gab beim Ausschütteln mit Chloroform 0,4 g Diantipyrylmethan. Nach dem Übersättigen mit Kalilauge wurden mit Chloroform 1,35 g der Bis-Base ausgeschüttelt. Aus Aceton weiße Kristalle vom Schmp. 111°, die mit dem nach Mannich und Kather[6]) hergestellten Vergleichspräparat keine Depression gaben.

Antipyrinaldehyd-cyanhydrin (XXII) *und Diantipyryl-essigsäure* (VII)

10 g Antipyrinaldehyd wurden mit wenig Wasser angeschlämmt und solange mit 35 ccm Natriumbisulfitlösung verrieben, bis ein hellgelber, dicker Brei enstand. Die Bisulfitverbindung wurde scharf abgesaugt, mit wenig Wasser angerieben und mit einer Lösung von 8 g Kaliumcyanid in 20 ccm Wasser versetzt. Das Cyanhydrin scheidet sich zunächst als gelbe, schmierige Masse ab, die aber bald fest wird. Dann wurde scharf abgesaugt und das noch feuchte Cyanhydrin mit der vierfachen Menge konz. Salzsäure in offener Schale auf dem Wasserbade verseift, bis an der Oberfläche eine Kristallhaut entsteht (~ 3 Stunden). Beim Erkalten kristallisierte die ganze Flüssigkeit durch. Ausbeute 7,5 g.

Aus Wasser umkristallisiert, erhält man zunächst das salzsaure Salz, das bei mehrfachem Umkristallisieren aus Wasser die freie Diantipyryl-essigsäure (VII) vom Schmp. 239—241° liefert, identisch mit der durch Verseifung von Trichlormethyl-antipyryl-carbinol erhaltenen Säure.

Methylester. Eine Lösung von 1 g Diantipyryl-essigsäure in 10 ccm Methanol wurde mit 10 Tr. Schwefelsäure 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid ausgezogen: 0,96 g weiße Kristalle vom Schmp. 204° (aus verd. Alkohol). Der Ester liefert bei der Verseifung Diantipyryl-essigsäure zurück.

$C_{25}H_{26}N_4O_4$ (446,49) Ber. C 67,25 H 5,87 N 12,55
Gef. „ 67,47 „ 5,79 „ 12,89.

Äthylester. Der in analoger Weise hergestellte Äthylester hat den Schmp. 92° (aus verd. Alkohol).

Triantipyrylmethan (XXIII)

20 g Antipyrinaldehyd wurden mit 80 g konz. Salzsäure in offener Schale 3 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt. Die rotbraune Lösung wurde mit Wasser verdünnt, mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit Methylenchlorid erschöpft: 17,6 g weiße Kristalle, in Wasser und Alkohol leicht, schwer in Dioxan und Benzol löslich, vom Schmp. 230° (aus Alkohol-Essigester 1:1).

$C_{34}H_{34}N_6O_3 \cdot H_2O$ (592,67) Ber. C 68,9 H 6,12 N 14,18 H_2O 3,04
Gef. „ 69,09 „ 6,31 „ 14,3 „ 3,37.

2 g Antipyrinaldehyd wurden mit 3,5 g Antipyrin und 20 g konz. Salzsäure 3 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt. Die wie vorher aufgearbeitete Lösung gab 5,25 g Triantipyrylmethan.

Tolypyrinaldehyd

10 g Tolypyrin wurden mit 9 g Chloralhydrat 3 Stunden im Ölbad auf 120° erhitzt. Das mit Wasser mehrfach ausgekochte Reaktionsprodukt gab aus Alkohol weiße Kristalle (13,5 g) vom Schmp. 191—192° und dem berechneten Cl-Gehalt. 7 g des Kondensationsproduktes wurden mit 60 ccm Kaliumcarbonatlösung, wie bei Antipyrinaldehyd beschrieben, gespalten; 4,6 g Rohprodukt, aus Dioxan gelbe Nadeln vom Schmp. 166—167°.

$C_{13}H_{14}N_2O_2$ (230,26) Ber. C 67,81 H 6,13 N 12,17
Gef. ,, 67,83 ,, 6,25 ,, 12,12.

Tolypyrinsäure. 4 g Tolypyrinaldehyd und 0,8 g Bariumhydroxyd wurden in 50 ccm Wasser gelöst und nach und nach mit einer Lösung von 2,5 g Bariumpermanganat in 50 ccm Wasser versetzt. Nach 24 Stunden wurde filtriert, der Braunstein mit Wasser ausgezogen und die Filtrate auf dem Wasserbad auf 50 ccm eingeengt. Die erkaltete Lösung gibt beim Neutralisieren 3,2 g schwach gelblich gefärbte Kristalle, die aus Methanol in weißen feinen Nadeln vom Schmp. 187° erscheinen. Beim Erhitzen auf 220° geht die Säure unter Abspaltung von CO_2 in Tolypyrin über.

$C_{13}H_{14}N_2O_3$ (246,26) Ber. C 63,40 H 5,73 N 11,38
Gef. ,, 63,40 ,, 5,89 ,, 11,33.
Äquiv. 242 (durch Titration)

1,3-Diphenyl-2-methyl-5-pyrazolon-4-aldehyd. 22 g 1,3-Diphenyl-2-methylpyrazolon[11]) vom Schmp. 150° wurden mit 14,5 g Chloralhydrat 5 Stunden im Ölbad auf 135° erhitzt. Das mit Wasser mehrfach ausgekochte Kondensationsprodukt (26 g) gab aus Alkohol weiße Kristalldrusen vom Schmp. 188°. 5,5 g des Kondensationsproduktes wurden, wie bei Antipyrinaldehyd beschrieben, gespalten: 3,7 g Rohaldehyd, der aus Essigester gelbe Kristalle vom Schmp. 158—159° gab.

$C_{17}H_{14}N_2O_2$ (278,3) Ber. C 73,36 H 5,07 N 10,06
Gef. ,, 73,33 ,, 5,04 ,, 10,03.

Carbonsäure. 1 g Aldehyd ergab bei der Oxydation, die wie bei Tolypyrinsäure beschrieben durchgeführt wurde, 0,3 g Säure vom Schmp. 186—187° (aus Methanol).

$C_{17}H_{14}N_2O_3$ (294,3) Ber. C 69,38 H 4,80 N 9,52
Gef. ,, 69,12 ,, 4,95 ,, 9,70.
Äquiv. 296 (durch Titration)

Antipyrinsäure

10 g Oxymethyl-antipyrin und 3 g Bariumhydroxyd werden ohne Erwärmen in 100 ccm Wasser gelöst. Unter Kühlung mit Wasser rührt man eine gesättigte Lösung von 13,5 g Barium-permanganat ein und läßt über Nacht stehen. Man filtriert, wäscht den Braunstein mehrmals mit heißem Wasser nach, engt auf dem Wasserbade auf etwa 100 ccm ein und schüttelt neutrale Produkte mit Chloroform aus. Die wäßrige Lösung wird dann von Chloroform befreit, mit Kohle entfärbt und schließlich mit Salzsäure schwach angesäuert. Die Säure fällt dabei nahezu rein aus und kristallisiert aus Methanol in Würfeln vom Schmp. 211°; sie ist in Chloroform und Eisessig leicht, in Wasser, Äther und Benzol schwer löslich. Eisenchlorid und salpetrige Säure geben keine Farbreaktionen. Bei etwa 230° geht Antipyrinsäure

[11]) Ber. **20**, 2546 (1887); **43**, 2109 (1910).

unter Verfärbung und lebhafter Entwicklung von CO_2 in *Antipyrin* über (Misch-Schmp.).

Die Oxydation von 5 g Antipyrinaldehyd mit 3 g Kaliumpermanganat unter Zusatz von 0,5 g KOH ergab 4,2 g Antipyrinsäure von gleichen Eigenschaften.

Methylester. 10 g Antipyrinsäure ergaben bei der Methylierung mit Diazomethan in Äther nach achttägigem Stehen im Eisschrank 10 g Methylester vom Schmp. 156—157° (aus Essigester mit wenig Alkohol); in Alkohol, Chloroform und Wasser leicht, in Essigester schwer, in Äther kaum löslich. Bei der Verseifung gibt der Ester Antipyrinsäure zurück. Der Ester läßt sich auch in guter Ausbeute mit Dimethylsulfat und Alkali gewinnen.

Äthylester. a) 5 g Antipyrinsäure wurden mit 25 ccm Thionylchlorid bis zur Beendigung der Salzsäureentwicklung auf dem Wasserbade erwärmt, dann wurde der Thionylchloridüberschuß i. V. abdestilliert. Der schwach braun gefärbte kristalline Rückstand wurde schließlich mit einer Lösung von 0,5 g Natrium in 25 ccm Äthanol umgesetzt. Der nach dem Abdestillieren des Alkohols hinterbliebene Rückstand wurde in Wasser gelöst, die Lösung alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgezogen; 5,2 g Äthylester, aus Essigester scharfkantige Rhomboeder vom Schmp. 152°.

b) Bei Versuchen, 1-Phenyl-3-methyl-4-carbäthoxy-5-pyrazolon[12]) mit Jodmethyl zu methylieren, wurden trotz vielfacher Änderung der Reaktionsbedingungen nur harzige Produkte erhalten. Dagegen verlief die Methylierung mit Dimethylsulfat glatt. Dazu wurden 3,7 g Substanz in 45 ccm n/1-NaOH gelöst und mit 3,8 g Dimethylsulfat geschüttelt. Nach beendeter Reaktion wurde deutlich alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Das Chloroform hinterließ 3 g Rückstand von nahezu reinem Antipyrinsäureäthylester.

Antipyrinsäureamid. 2,5 g Antipyrinsäuremethylester wurden in 5 ccm Wasser gelöst und mit 25 ccm konz. Ammoniaklösung versetzt. Nach acht Tagen hatten sich 1,4 g nadelförmiger Kristalle abgeschieden, die aus Wasser umkristallisiert den Schmp. 238—240° aufwiesen.

$C_{12}H_{13}N_3O_2$ (231,3) Ber. C 62,3 H 5,7 N 18,2
Gef. „ 62,6 „ 5,9 „ 18,2.

Diäthylamid. 4,5 g Antipyrinsäure wurden wie vorher beschrieben mit Thionylchlorid in das Säurechlorid übergeführt. Dieses wurde ohne weitere Reinigung in 50 ccm trockenem Benzol gelöst und mit einer Lösung von 3,6 g Diäthylamin in 20 ccm Benzol versetzt. Der von Benzol befreite und sorgfältig getrocknete Rückstand gab beim Auskochen mit Äther 5 g Antipyrinsäure-diäthylamid vom Schmp. 106—107° (aus Essigester), leicht löslich in Wasser, Alkohol und Chloroform, schwer löslich in Äther, Essigester, Benzol.

$C_{16}H_{21}N_3O_2$ (287,4) Ber. C 66,9 H 7,4 N 14,6
Gef. „ 67,1 „ 7,5 „ 14,4.

Antipyroyl-harnstoff. 8,5 g Antipyrinsäure wurden mit Thionylchlorid in das Säurechlorid übergeführt, in Chloroform gelöst und mit 1,5 Mol Harnstoff und der äquivalenten Menge Pyridin versetzt. Die Lösung wurde zwei Stunden auf dem Wasserbade gekocht. Der nach dem Abdestillieren des Chloroforms hinterbliebene Rückstand wurde mit 50proz. Alkohol ausgekocht, die Lösung mit Kohle entfärbt und abgekühlt. Dabei wurden 4,5 g Ureid erhalten, das nach erneutem Umkristallisieren aus verd. Alkohol bei 250° schmolz.

$C_{13}H_{14}N_4O_3$ (274,3) Ber. C 56,9 H 5,2 N 20,4
Gef. „ 57,2 H 5,3 „ 20,0.

[12]) Die Darstellung gelingt nach Michael Journ. pr. Chemie (2) **37**, 476 besser als nach Schott (l. c.).

Antipyrinsäure aus Dithio-antipyrinsäureester

a) 5 g Dithioantipyrinsäureester[9]) wurden mit einer Lösung von 2,4 g KOH in 25 ccm Äthanol zwei Stunden auf dem Wasserbade gekocht. Der nach dem Abdestillieren des Alkohols hinterbliebene Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, mit Tierkohle behandelt und mit Salzsäure gefällt; dabei wurde unter starker Merkaptanentwicklung eine zitronengelbe Fällung erhalten (4,15 g), die aus verdünntem Alkohol, dann aus Essigester und wenig Alkohol gelbe Kristalle vom Schmp. 188—189° ergab. Beim Erhitzen im Ölbad auf 200°, bis zur Beendigung der Gasentwicklung wurde eine braune Schmelze erhalten, die bei der Extraktion mit Ligroin Antipyrin lieferte (Misch-Schmp.).

b) Die gleiche Verseifung mit wäßrig-alkoholischer Kalilauge ergab in etwa gleicher Ausbeute die Säure vom Schmp. 81—82°[9]). Beim Erhitzen dieser Säure auf 200° wurde eine braune Schmelze erhalten, aus der keine kristallisierten Produkte erhalten werden konnten.

1 g der nach a erhaltenen Säure wurde mit einigen ccm Thionylchlorid auf dem Wasserbade bis zur Beendigung der Reaktion erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid wurde abdestilliert, der Rückstand mit Wasser zersetzt und mit Natronlauge alkalisch gemacht. Die mit Kohle entfärbte eingeengte Lösung gab beim Ansäuern mit Salzsäure Antipyrinsäure. Aus der nach b erhaltenen Säure konnten bei gleicher Behandlung keine kristallisierten Produkte erhalten werden.

0,5 g der nach a erhaltenen Säure wurde in 5 ccm n/1-KOH gelöst und mit 10 Tropfen Dimethylsulfat geschüttelt. Der dicke gelbe Niederschlag gab aus verd. Alkohol gelbe Kristalle vom Schmp. 186—187°. Bei der Verseifung mit wäßrig-alkoholischer Kalilauge wurde daraus Antipyrinsäure erhalten. Die nach b erhaltene Säure gab bei der gleichen Methylierung den Methylester vom Schmp. 113—114°[8]). Bei seiner Verseifung wurde die Ausgangssäure zurückerhalten.

2- und 4-Methyl-5,6-benzo-chinoline

Von *Walther Dilthey* und *Anneliese Kaiser †*[1])

[Eingelaufen am 25. Aug. 1948]

Im Jahre 1884 erhielten O. Doebner und W. von Miller[2]) erstmalig ein Methylbenzochinolin aus β-Naphthylamin und Paraldehyd mit roher Salzsäure bei 100—110°. Es schmolz bei 82° und erhielt die Formel I[3]). Dieselbe Base erhielt O. Doebner durch Einwirkung von Brenztraubensäure auf β-Naphthylamin[4]). Ebenfalls dieselbe Base entsteht nach einem I.G.-Patent bei Verwendung von Crotonaldehyd[5]).

Dasselbe 2-Methyl-5,6-benzochinolin (I) meinte L. Knorr[6]) bekommen zu haben, als er das Kondensationsprodukt von β-Naphthylamin mit Acetessigester in Oxybenzochinaldin verwandelte und dieses durch

---

[1]) Die ausgezeichnete Kollegin Fräulein Dr. Anneliese Kaiser fand bei einem Luftangriff auf Bonn am 20. Dezember 1944 den frühen Tod.

[2]) B. **17**, 1711 (1884).

[3]) Siehe auch C **1926**, II, 2185.

[4]) B. **27**, 353 und 2021 (1894).

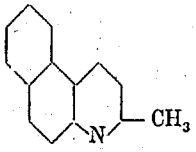
[5]) C. **1936**, I, 1687.

[6]) B. **17**, 543 (1884).

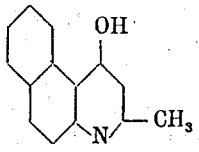
Zinkstaubdestillation desoxydierte. Allerdings schmolz seine Base bei 92°, also 10° höher als die anderen Autoren fanden. Die Arbeiten von Knorr sind durch M. Conrad und L. Limpach[7]) nachgeprüft worden. Sie erhielten ein über 300° schmelzendes, von dem Knorrschen verschiedenes Benzochinolon, dem sie die Struktur III zuerteilten. Der Verbindung von Knorr gaben sie die Formel IV. Die Überführung der Chinolone in die entsprechenden Chlorderivate ist von J. Ephraim[8]), der aus dem Knorrschen Chinolon ein Chlorderivat vom Schmp. 159° und von W. Alexejewa[9]), die aus 2-Methyl-4-oxybenzochinolin ein Chlorchinaldin vom Schmp. 92—94° erhielten, durchgeführt worden. Zuverlässige Angaben über die Eliminierung des Chlors fehlen jedoch.

Über das Benzolepidin (II) liegt nur eine Angabe von J. H. Reed[10]) vor mit dem Schmp. 112°. Es entstand jedoch in so geringer Menge, daß es nur als Pikrat analysiert werden konnte. Es ist sehr zweifelhaft.

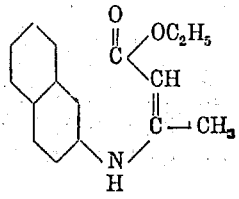
Bei der Zuteilung der Formeln für die Methylbenzochinoline ist zu beachten, daß aus der Darstellungsweise mit Aldehyden kein Konstitutionsbeweis abgeleitet werden kann. Doebner und von Miller[11]) nehmen an, daß sich der Acetaldehyd zunächst aldolisiert und dann als Aldol oder Crotonaldehyd reagiert. Aber auch dann kann I oder II entstehen, je nachdem, ob das Amin an der Doppelbindung (I) oder der Aldehydgruppe (II) aufgenommen wird. Auch die Kondensation mit Brenztraubensäure kann zu 2- oder 4-Methylchinolin führen. Da der Ringschluß nach der β-Stellung des Naphthylamins praktisch nicht vorkommt, sei eine lineare Formel für diese Chinoline nicht diskutiert. Besser lassen sich die Konstitutionsverhältnisse an den durch Einwirkung von Acetessigester auf β-Naphthylamin entstehenden *Oxy-methylbenzochinolinen* erörtern. Wie Knorr fand, reagiert β-Naphthylamin bei 150—180° zweimal mit Acetessigester unter Bildung des β-Naphthalids der β-Naphthylaminocrotonsäure (VII). Durch vorsichtige Verseifung gelang es Knorr eine Molekel β-Naphthylamin abzuspalten und dann durch Ringschluß zu einem Oxychinaldin zu kommen. Seine



I

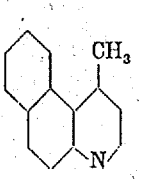


III

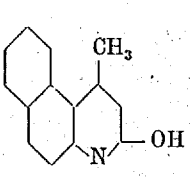


V

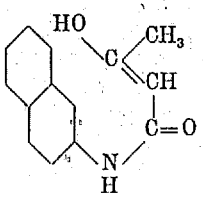
[7]) B. 21, 532 (1888).
[8]) B. 25, 2707 (1892).
[9]) C. 1939, I, 1759.
[10]) J. pr. (2) 35, 316 (1887).
[11]) B. 16, 2465 (1883).



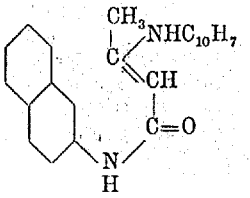
II



IV



VI



VII

Ansicht, daß bei dieser Verseifung das säureamidartig gebundene Naphthylamin abgespalten würde, erwiesen jedoch M. Conrad und L. Limpach als irrig, denn sie fanden, daß bei der Kondensationstemperatur von 100° (statt 150—180°) nur eine Molekel Naphthylamin mit Acetessigester reagierte und zwar nicht unter Alkohol-, sondern unter Was eraustritt. Der Verbindung mußte daher die Formel V zukommen. Dieses Resultat konnte bestätigt werden. Der Naphthylamino-crotonsäureester V ergab, auf 240° erhitzt, in heftiger Reaktion das 4-Oxy-2-methylbenzochinolin, dessen Konstitution zwangsläufig III sein mußte. Dann aber mußte dem Verseifungsprodukt von VII die Formel VI und dem hieraus entstehenden Chinolon die Formel IV zukommen.

Bei der Nacharbeitung der Knorrschen Versuche wurde gefunden, daß man ein besonders einwandfreies Dinaphthalid (VII) erhielt, wenn man die Kondensationstemperatur nicht über 155° steigen ließ. Die Verseifung ergab alsdann das β-Naphthalid der Acetessigsäure (VI) mit dem Schmp. 102° (Knorr 92°) und aus diesem das Chinolon IV mit dem Knorrschen Schmp. 258°.

Die Überführung der Oxychinoline in die entsprechenden Chlorchinoline erbrachte aus IV das schon bekannte 4-Methyl-2-chlor-5,6-benzochinolin, welches, nach der Methode von Max Busch reduziert, zu dem lange gesuchten *4-Methyl-5,6-benzochinolin* (II) führte. Aus dem Oxykörper III wurde in gleicher Reaktion das 2-Methyl-4-chlor-5,6-benzochinolin erstmalig in reiner Form erhalten und dieses katalytisch zu 2-Methyl-5,6-benzochinolin (I) reduziert.

Versuche

Acetessigsäure-naphthalid (VI)

Das bei 150—155° dargestellte, bei 200° schmelzende Dinaphtalid (VII) wurde mit der 10fachen Menge 4proz. Salzsäure 30 Min. gekocht. Dabei schied sich ein in der Kälte erstarrendes Oel und salzsaures β-Naphthylamin ab. Nach Aufnehmen in Äther, mehrmaligem Umlösen, eventuell mit Tierkohle, aus viel Ligroin ergaben sich farblose Nadeln vom Schmp. 102° (Knorr 92°).

$C_{14}H_{13}O_2N$ Ber. C 74,0 H 5,7 N 6,2
Gef. „ 74,2 „ 5,7 „ 6,2.

2-Oxy-4-methyl-5,6-benzochinolin (IV)

Das Dinaphthalid (VII) wurde in etwa der 25fachen Menge kaltgesättigter Methanol-HCl in der Kälte gelöst. Über Nacht hatten sich feine, farblose Kristalle abgeschieden, die nach Umlösen aus Methanol bei 286° schmolzen. Ausbeute 95% d. Th.

$C_{14}H_{11}ON$ Ber. C 80,4 H 5,3
Gef. „ 80,6 „ 5,2.

Die Zinkstaubdestillation dieses Chinolons ergab bei zwei Versuchen lediglich β-Naphthylamin.

4-Methyl-5,6-benzochinolin (II)

Aus 2-Oxy-4-methyl-5,6-benzochinolin durch zweistündiges Kochen in der doppelten Menge Phosphoroxychlorid erhaltenes 2-Chlor-4-methyl-5,6-benzochinolin (Schmp. 158°) wurde (0,5 g) in 75 ccm Methanol mit 15 ccm 5proz. methanol. Kalilauge, 3 g palladiniertem Calciumcarbonat und 2,5 ccm Hydrazinhydrat 1—1½ Std. gekocht. Vom Katalysator heiß abfiltriert, mit heißem Alkohol nachgewaschen, konnten aus der eingedampften Lösung mit Wasser 0,3 g der schon gegen 98° schmelzenden Base isoliert werden, die nach dem Umkristallisieren aus Petroläther in gut ausgebildeten, großen Prismen vom Schmp. 100—101° erhalten wurde.

Dasselbe Resultat ergab sich, wenn 0,5 g 2-Chlor-4-methyl-5,6-benzochinolin in 60 ccm Äthylalkohol mit 15 ccm 5proz. alkohol. Kalilauge und 3 g Pd-$CaCO_3$ unter Einleiten von Wasserstoff drei Stunden unter Rückfluß gekocht wurden.

$C_{14}H_{11}N$ Ber. C 87,0 H 5,7 N 7,3
Gef. „ 86,7 „ 5,6 „ 7,3.

4-Oxy-2-methyl-5,6-benzochinolin (III). Der nach Conrad und Limpach gewonnene, bei 66° schmelzende β-Naphthylamino-crotonsäureester wurde nach denselben Forschern durch Erhitzen auf 240° in 4-Oxy-2-methyl-5,6-benzochinolin verwandelt. Nach Umlösen aus Alkohol Schmp. bei 350°. Ausbeute etwa 70%.

$C_{14}H_{11}ON$ Ber. C 80,4 H 5,3
Gef. „ 80,3; „ 5,4;
„ 80,6 „ 5,5.

4-Chlor-2-methyl-5,6-benzochinolin

3 g Oxychinaldin wurden unter Rückfluß drei Stunden in 6 g Phosphoroxychlorid gekocht. In etwa 700 ccm Wasser eingegossen, mit Ammoniak neutralisiert, ergab sich ein Rohprodukt von 3 g. Mehrmals aus Benzol umkristallisiert, wurden farblose Blättchen vom Schmp. 100° erhalten[12]).

$C_{14}H_{10}NCl$ Ber. C 73,8 H 4,4 N 6,2
Gef. „ 73,7 „ 4,8 „ 6,3; 6,2.

2-Methyl-5,6-benzochinolin (I)

0,5 g 4-Chlorbenzochinaldin wurde in 30 ccm Methanol, 10 ccm 5proz. methanol. KOH, 3 g Pd-$CaCO_3$ und 2 g Hydrazinhydrat ½ Stunde gekocht. Nach Absaugen des Katalysators wurde ausgeäthert und nach Umlösen aus Petroläther eine bei 81° schmelzende kristalline Base erhalten, die mit dem aus Crotonaldehyd und β-Naphthylamin erhaltenen Produkt keine Schmelzpunktsdepression ergab.

---

[12]) Für die Analyse danken wir Fräulein H. Schultze.

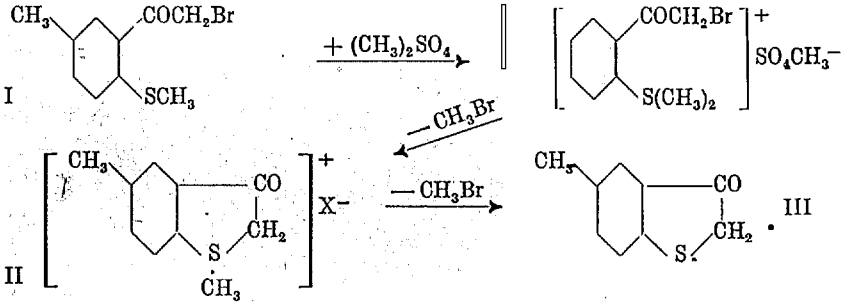
Über Sulfoniumsalze als Zwischenprodukte bei Synthesen von Thionaphthen-derivaten

Von *F. Krollpfeiffer, H. Hartmann* und *F. Schmidt*

Aus dem Chemischen Institut der Justus Liebig-Hochschule [ehem. Universität] Gießen)

[Eingelaufen am 20. September 1948]

Nach früheren Beobachtungen[1]) geht o-(ω-Brom-aceto)-p-thiokresol-methyläther (I) unter Abspaltung von Methylbromid leicht in 5-Methyl-3-oxy-thionaphthen (III) über, was bei der bekannten Resistenz von Thiophenoläthern gegenüber verseifenden Agenzien[2]) zunächst merkwürdig erscheint. Die von uns vermutete intermediäre Bildung eines labilen cyclischen Sulfoniumbromids (II, X = Br) würde aber den Ablauf dieser Umwandlung durchaus verständlich machen, haben doch schon K. v. Auwers und F. Arndt[3]) auf die Möglichkeit der Überführung von Aryl-äthyl-sulfiden in Aryl-methyl-sulfide über die entsprechenden Methyläthyl-aryl-sulfonium-methylsulfate hingewiesen.



Nun reagieren aber Thiophenoläther und Alkylhalogenide, selbst das so reaktionsfähige Methyljodid, nicht miteinander unter Sulfoniumsalzbildung. Auch das Methyl-phenyl-phenacyl-sulfonium-bromid konnte von uns nicht durch Umsetzung von Thiophenol-methyläther und Phenacylbromid gewonnen werden, sondern nur durch Fällung einer konz. wäßrigen Lösung des aus Phenyl-phenacylsulfid und Dimethylsulfat erhaltenen Methyl-phenyl-phenacyl-sulfonium-methylsulfats mit einer solchen von Kaliumbromid. Bereits nach kurzem Sieden seiner Suspension in Benzol geht es unter Zerfall in Phenacylbromid und Thiophenol-methyläther in Lösung.

[1]) F. Krollpfeiffer u. K. Schneider, B. **61**, 1286 (1928); **66**, 739 (1933).
[2]) K. v. Auwers u. F. Arndt, B. **42**, 539, 544, 2714 (1909).
[3]) B. **42**, 2715 (1909).

Bei dieser Sachlage haben wir zur Prüfung unserer Ansicht über den Reaktionsverlauf beim Übergang von I in III versucht, das *1,5-Dimethyl-3-keto-2,3-dihydro-thionaphthenium-methylsulfat* (II, X = SO_4CH_3) durch Einwirkung von Dimethylsulfat auf *5-Methyl-3-oxythionaphthen* (III) zu gewinnen. Es gelang auch, allerdings mit sehr mäßiger Ausbeute. Bei Verwendung des unsubstituierten 3-Oxy-thionaphthens konnte kein Thionaphthenium-Salz isoliert werden, sondern lediglich 3-Methoxy-2,3'-dithionaphthen mit einer Ausbeute von 50 %. In diesem Fall überwiegt also die schon früher von Krollpfeiffer und Thorn[4]) beobachtete Neigung des 3-Oxythionaphthens zur Bildung von Kondensationsprodukten.

Nach diesen wenig befriedigenden Ergebnissen blieb noch zu prüfen, ob nicht etwa o-(ω-Brom-aceto)-thiophenol-methyläther und Dimethylsulfat unter Abspaltung von Methylbromid Thionaphtheniumsalze in für präparative Zwecke befriedigender Ausbeute bilden. Das ist, wie wir durch Umsetzung des o-(ω-Brom-aceto)-p-thiokresol-methyläthers (I) mit Dimethylsulfat zeigen konnten, in der Tat der Fall.

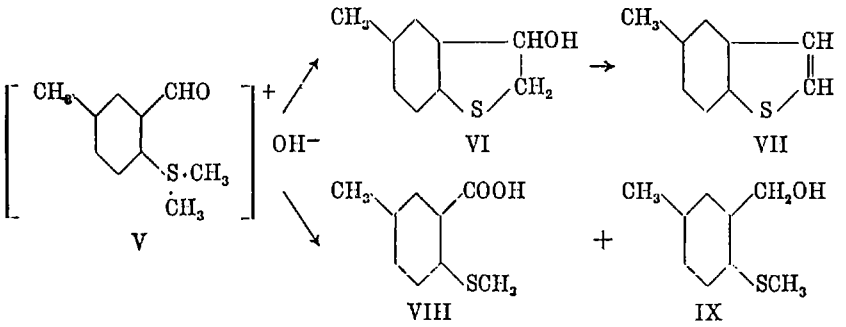
Das *1,5-Dimethyl-3-keto-2,3-dihydro-thionaphthenium-methylsulfat* (II, X = SO_4CH_3) spaltet bereits beim Erwärmen seiner wäßrigen Lösung mit einer solchen von Kaliumbromid auf 60° Methyl-bromid unter Bildung von 5-Methyl-3-oxythionaphthen (III) ab. Hiernach kann über den Reaktionsverlauf beim Übergang des o-(ω-Brom-aceto)-p-thiokresol-methyläthers (I) in 5-Methyl-3-oxy-thionaphthen (III) kein Zweifel mehr bestehen. Bei der großen Neigung entsprechend gebauter Verbindungen in Thionaphthen-derivate überzugehen, ist die Bildung des instabilen Thionaphthenium-bromids (II, X = Br) aus diesem o-Methylmercapto-phenacyl-bromid durchaus verständlich. Es sei in diesem Zusammenhang nur auf die Bildung des 3-Oxythionaphthens aus der S-Methyl-thiosalicylsäure[5]) und auf die bereits durch Oxydation mit Luft stattfindende Bildung von Farbstoffen der Thioindigo-Gruppe in alkalischen Lösungen von o-Aceto-thiophenolen[6]) verwiesen.

Färberisch von Interesse wäre die Oxydation des Thionaphtheniummethylsulfats II in saurer Lösung zum entsprechenden Thioindigo gewesen, sie gelang aber nicht. Bei Einwirkung angesäuerter Nitritlösung entstand das Oxim des 5-Methyl-thionaphthenchinons. Als cyclisches Phenacyl-sulfoniumsalz erleidet das Methylsulfat II beim Kochen mit verd. Natronlauge Spaltung unter Bildung von 2-Methylmercapto-5-methyl-benzoesäure, zu der sich das Sulfoniumhydroxyd nach Öffnung des Hetero-Ringes durch Abspaltung von Methylalkohol stabilisiert. Auch in einfachen Acalkyl-sulfoniumsalzen wird nach unseren Beobachtungen die Acylgruppe unter dem Einfluß von Alkali leicht abgespalten. Über diese Untersuchungen soll aber erst später berichtet

[4]) A. 462, 54 (1928).
[5]) DRP. 200 200.
[6]) DRP. 198 509.

werden. Die Sulfonium-Gruppe hat also in diesen Verbindungen die analoge Wirkung wie die Ammoniumgruppe in den Acalkyl-ammoniumsalzen, wie sie in ganz besonderem Maße in der leichten Spaltbarkeit der Acalkyl-pyridinium-Salze zum Ausdruck kommt[7]).

Diese Feststellung und die Tatsache, daß nach F. Kröhnke[8]) die Methylengruppe in Pyridiniumsalzen der allgemeinen Formel $[R \cdot CH_2 \cdot N : C_5H_5]^+Br^-$ mit Aldehyden unter Bildung von Pyridiniumäthanolen $[R' \cdot CH(OH) \cdot CHR \cdot N : C_5H_5]^+Br^-$ reagiert, ließen uns Dialkyl-(o-acyl-aryl)-sulfoniumsalze wegen der bereits erwähnten großen Neigung anderer o-Acyl-arylthioverbindungen zur Bildung des Heterofünfringes als geeignete Ausgangssubstanzen für die Synthese neuer Thionaphthen-Derivate erscheinen. Bei diesen Überlegungen waren wir uns durchaus darüber im Klaren, daß bei Versuchen mit Dimethyl-(2-formyl-4-methyl-phenyl)-sulfonium-hydroxyd (V) die Umwandlung in 5-Methyl-thionaphthen (VII) völlig zurücktreten kann zugunsten der als Konkurrenz-Reaktion zu erwartenden Dismutation dieses aro-



matischen Aldehyds. Die Möglichkeit dieser Ausweichreaktion ist natürlich bei analog gebauten Acylverbindungen von Ketoncharakter nicht vorhanden. Ob aber bei diesen Verbindungen überhaupt Reaktion eintritt, war nicht vorauszusehen, da nach Kröhnke der Wasserstoff am Pyridinium-Stickstoff haftender Methyl- bzw. Methylengruppen nur mit Aldehyden nicht aber mit Ketonen reagiert.

Tatsächlich erfolgte beim Kochen des aus dem *2-Methylmercapto-5-methyl-benzaldehyd* gewonnenen *Dimethyl-(2-formyl-4-methyl-phenyl)-sulfoniumhydroxyds* (V) mit verd. Natronlauge in weitaus überwiegendem Ausmaß Dismutation zu *2-Methylmercapto-5-methyl-benzoesäure* (VIII) und *2-Methylmercapto-5-methyl-benzylalkohol* (IX). Die Ausbeuten an diesen Umwandlungsprodukten waren abhängig von der angewandten Menge Natronlauge und der Erhitzungsdauer. Der Umsatz in dieser

[7]) F. Kröhnke u. Mitarb. B. **66**, 604 (1933); **70**, 864 (1937). F. Krollpfeiffer u. A. Müller, B. **66**, 739 (1933); **68**, 1169 (1935).

[8]) B. **67**, 656 (1934).

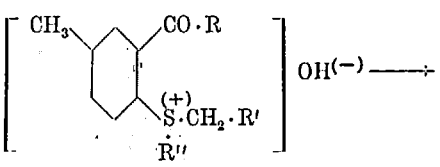
Richtung konnte durch Isolierung der gebildeten 2-Methylmercapto-5-methyl-benzoesäure leicht bestimmt werden. Er betrug maximal fast 90%. Alle Versuche aus den neutralen Anteilen solcher Umsetzungen außer dem gebildeten Alkohol IX *5-Methyl-thionaphthen* (VII) durch fraktionierte Destillation der Vor- und Nachläufe oder als Pikrinsäureverbindung zu isolieren, hatten keinen Erfolg. Durch Nachweis des *Dimethyl-(2-carboxy-4-methyl-phenyl)-sulfoniumhydroxyds* als Zwischenprodukt dieser Reaktion konnte gezeigt werden, daß der Bildung der Säure VIII und des Alkohols IX die der entsprechenden Sulfoniumhydroxyde vorausgeht. Mit anderen Worten, daß es sich also nicht etwa um nachträgliche Disproportionierung des primär aus dem Sulfoniumhydroxyd V durch Abspaltung von Methylalkohol gebildeten 2-Methylmercapto-5-methyl-benzaldehyds handelt. Der erhaltene *2-Methylmercapto-5-methyl-benzylalkohol* war identisch mit einem durch Reduktion des *2-Methylmercapto-5-methyl-benzaldehyds* mit Aluminiumäthylat nach der eleganten Methode von H. Meerwein[9]) gewonnenen Vergleichspräparat. Beide Präparate lieferten bei der Einwirkung von Phenylisocyanat das gleiche von 88—89° schmelzende Urethan.

Bei der Darstellung des für diese Untersuchungen erforderlichen Aldehyds aus p-Thiokresol-methyläther und wasserfreier Blausäure muß die Anwendung überschüssiger Blausäure, wie sie Gattermann[10]) bei Verwendung von Phenoläthern zur Erzielung guter Aldehydausbeuten empfiehlt, vermieden werden. Andernfalls geht die Aldehydausbeute infolge Bildung von *2-Methylmercapto-5-methyl-benzhydryl-formamidin* bis auf kaum nennenswerte Mengen zurück. Diese unerwünschte Nebenreaktion ist bedingt durch Umsetzung des sich aus 2 Mol Cyanwasserstoff und 3 Mol Chlorwasserstoff bildenden Dichlormethyl-formamidin-hydrochlorids mit dem p-Thiokresol-methyläther.

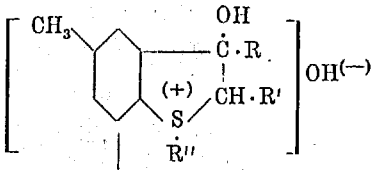
Ringschluß zum Thionaphthen-Derivat erzielten wir zuerst bei unseren Versuchen mit dem *Dimethyl-(o-acetyl-p-tolyl)-sulfonium-hydroxyd* (Xa). Während das aus p-Aceto-thiophenolmethyläther und Dimethylsulfat gewonnene Sulfonium-methylsulfat beim Erwärmen mit verd. Natronlauge sehr schnell unter Abspaltung von Methylalkohol das Ausgangsketon zurückbildet, geht das Dimethyl-(o-acetyl-p-tolyl)-sulfoniumhydroxyd (Xa) unter Austritt von Wasser glatt in ein vom o-Aceto-p-thiokresol-methyläther verschiedenes, sauerstoffhaltiges Produkt von ausgezeichnetem Kristallisationsvermögen über. Unserer Arbeitshypothese entsprechend würde das Sulfoniumhydroxyd Xa zunächst zum cyclischen Sulfoniumhydroxyd XIa kondensieren. Da Abspaltung von Methylalkohol selbst bei Destillation des erhaltenen Reaktionsproduktes nicht eintritt, und dieses völlig indifferenten Charakter besitzt, kann die Wasserabspaltung aus dem Zwischenprodukt XIa nicht unter Bildung des Sulfoniumhydroxyds XIIa erfolgt sein. Es muß also gleichzeitig dabei Wanderung einer primär am Schwefel haftenden Methylgruppe an eine andere Stelle des Moleküls eingetreten

[9]) A. **444**, 232 (1925).
[10]) A. **357**, 311, 360 (1907).

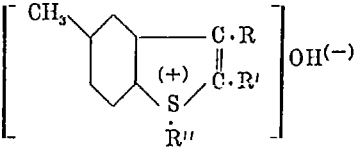
sein. Das wäre bei Stabilisierung des aus XIa durch Wasserabspaltung intermediär gebildeten inneren Alkoholats XIIIa zum Äther XIVa der Fall. Im Sinne dieser Auffassung wären die aus *Dialkyl-(o-acyl-aryl)-*



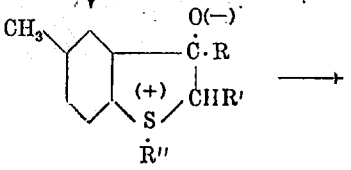
X



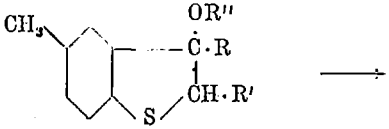
XI



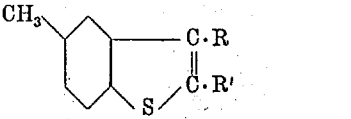
XII



XIII

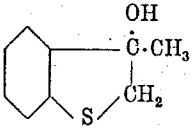


XIV

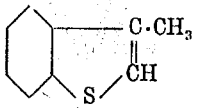


XV

a : R u. R'' = CH_3
b : R = CH_3 R'' = C_2H_5 } R' = H
c : R u. R' = CH_3 R'' = C_2H_5
d : R = C_2H_5
e : R = C_3H_7(i) } R' = H R'' = CH_3
f : R = C_6H_5



XVI



XVII

sulfoniumsalzen beim Sieden ihrer mit Natronlauge versetzten wäßrigen Lösungen gebildeten Umwandlungsprodukte *3,3-Alkyl-alkoxy-2,3-dihydro-thionaphthene* (XIV). Für diese Auffassung spricht auch ihr chemisches Verhalten. Sie reagieren nicht mit Semicarbazid, die Anwesenheit der Alkoxygruppen konnte durch Bestimmungen nach Zeisel sicher gestellt werden, Einwirkung siedender verd. Salzsäure bewirkt Übergang in 3- bzw. 2,3-Stellung alkylierte Thionaphthene XV. Diese wurden in Form ihrer Verbindungen mit Pikrinsäure isoliert, und in einigen Fällen ihre Konstitution durch Herstellung von Vergleichspräparaten auf anderem Wege bewiesen.

Als Vorstudium für die Herstellung dieser Vergleichspräparate wurde aufbauend auf den Erfahrungen von Krollpfeiffer und Branscheid[11]) bei der Gewinnung von Hydroanthranolen durch Umsetzung von Grignard-Verbindungen mit Anthron zunächst die Einwirkung von Methyl-magnesiumjodid auf 3-Oxy-thionaphthen untersucht. Das dabei erhaltene *3-Methyl-3-oxy-thionaphthen-2,3-dihydrid* XVI ist, wie 1-Alkyl-1-oxy-hydrindene[12]) außerordentlich empfindlich gegen Säuren, die Wasserabspaltung unter Übergang in das *3-Methyl-thionaphthen* XVII bewirken. Die Wasserabspaltung tritt bereits beim Schütteln der ätherischen Lösung des Carbinols XVI mit verd. Salzsäure ein. Auch beim Versetzen methylalkoholischer Lösungen desselben mit Pikrinsäure scheidet sich sofort die Pikrinsäureverbindung des 3-Methyl-thionaphthens aus. Hiernach ist auch der Übergang der *3,3-Alkyl-alkoxy-2,3-dihydro-thionaphthene* XIV beim Kochen mit verd. Salzsäure in die entsprechenden *Thionaphthene* XV ohne weiteres verständlich.

Das aus dem *Dimethyl-(2-acetyl-4-methyl-phenyl)-sulfonium-hydroxyd* Xa über das Zwischenprodukt XIVa schließlich erhaltene *3,5-Dimethyl-thionaphthen* XVa war identisch mit einem aus 5-Methyl-3-oxythionaphthen durch Einwirkung von Methyl-magnesium-jodid gewonnenen Präparat. Daß das in 3-Stellung der Thionaphthen-Derivate XIV und XV befindliche Alkyl R dem ursprünglich mit der Carbonylgruppe verbundenen entspricht, folgt eindeutig aus der Bildung des *5-Methyl-3-äthyl-thionaphthens* XVd ausgehend vom *Dimethyl-(2-propionyl-4-methyl-phenyl)-sulfoniumhydroxyd* Xd. Über die Herkunft des 2-C-Atoms der entstehenden Thionaphthenderivate läßt die Bildung der in 2-Stellung nicht alkylierten Substanzen XIV (a, d und f) und XV (a und d) aus den Dimethyl-aryl-sulfonium-hydroxyden (Xa, d und f) und die des *2,3,5-Trimethyl-thionaphthens* XVc aus Xc keinen Zweifel.

Weitere Untersuchungen über die Grenzen der Anwendbarkeit und über den Verlauf dieser neuen Synthesen von Thionaphthenderivaten werden zur Zeit von Herrn A. Wißner im hiesigen Institut durchgeführt. Hiernach scheint die Bildung der 2,3-Dihydrothionaphthen-Derivate XIV aus den Dialkyl-(o-acyl-aryl)-sulfoniumhydroxyden X im allgemeinen glatt zu verlaufen, während das beim Übergang der letzteren in die nicht hydrierten Thionaphthene XV unter den bisherigen Arbeitsbedingungen nicht der Fall ist.

Die Suche nach Sulfoniumsalzen als Zwischenprodukte bei der Bildung schwefelhaltiger Sechsringsysteme führte den Erstgenannten zur Auffindung einer neuen Thioflavanonsynthese durch Einwirkung von Bromwasserstoff auf Aryliden-o-aceto-thiophenoläther. Hierüber soll aber erst später berichtet werden.

[11]) B. **56**, 1617 (1923).
[12]) R. Stoermer u. E. Laage, B. **50**, 982 (1917).

Beschreibung der Versuche

Methyl-phenyl-phenacyl-sulfoniumbromid

Für die Herstellung größerer Mengen Phenyl-phenacyl-sulfid wurde die Vorschrift von Delisle[13]) in folgender Weise modifiziert.

Eine aus 6,9 g Natrium und 75 ccm Methylalkohol bereitete Methylatlösung wird nach Zusatz von 33 g Thiophenol mit Eis-Kochsalzmischung gut gekühlt und sodann innerhalb zwei Minuten mit einer Lösung von 60 g ω-Brom-acetophenon in 100 ccm Methylalkohol versetzt. Der sich ausscheidende Kristallkuchen wird nach einer halben Stunde abgesaugt, zunächst mit Wasser und sodann mit gut gekühltem Methylalkohol gewaschen. Das so erhaltene, noch schwach gelbliche Phenyl-phenacyl-sulfid ist für präparative Zwecke genügend rein. Ausbeute 55 g, weitere 7 g liefert die Aufarbeitung der Mutterlaugen.

Das durch halbstündiges Erwärmen von 23 g Phenyl-phenacyl-sulfid mit 12,5 g säurefreiem Dimethylsulfat auf 100° erhaltene gallertartige Sulfonium-methylsulfat geht beim Verreiben mit einer Lösung von 12 g Kaliumbromid in 30 ccm Wasser in das Methyl-phenyl-phenacyl-sulfonium-bromid über. Es wird mit wenig gut gekühltem Alkohol und anschließend so lange mit abs. Äther gewaschen, bis es rein weiß ist. Ausbeute 23 g. Aus Methylalkohol-Äther derbe, farblose Kristalle vom Schmp. 93—94°.

$C_{15}H_{15}OBrS$ (323,1) Ber. S 9,92 Br 24,74
Gef. „ 10,01 „ 24,85.

Nach halbstündigem Sieden einer Suspension von 1 g Methyl-phenyl-phenacyl-sulfoniumbromid in 25 ccm Benzol war das Salz unter Dissoziation in Phenacylbromid und Thiophenol-methyläther in Lösung gegangen. Nach Zusatz von 2 ccm Pyridin schieden sich beim Stehen 0,8 g (93% d. Th.) Phenacyl-pyridiniumbromid (Schmp. 198°) aus. Der gebildete Thiophenol-methyläther wurde nach Ausschütteln des überschüssigen Pyridins mit verd. Salzsäure und nach Verdampfen des Benzols zur Identifizierung durch Oxydation mit Permanganat in das von 87—88° schmelzende Methyl-phenylsulfon übergeführt.

1,5-Dimethyl-3-keto-2,3-dihydro-thionaphthenium-methylsulfat (II X = SO_4CH_3)

Beim Erhitzen eines Ansatzes von 13 g o-(ω-Bromaceto)-p-thiokresol-methyläther[14]), 6,2 g Dimethylsulfat und 20 ccm Methylalkohol tritt unter Abspaltung von Methylbromid heftige Reaktion ein, nach deren Abklingen man noch 5 Minuten weiter erhitzt. Das abgespaltene Methylbromid wurde in vorgelegtem Pyridin aufgefangen und das gebildete Methyl-pyridiniumbromid zur Identifizierung in das von 116—117° schmelzende Pikrat übergeführt. Das 1,5-Dimethyl-3-keto-2,3-dihydro-thionaphthenium-methylsulfat scheidet sich nach Versetzen des gut gekühlten Ansatzes mit wenig Äther als farbloser, kristallisierter Niederschlag ab. Ausbeute 5 g. Durch nochmaligen vorsichtigen Zusatz von Äther lassen sich weitere 2 g weniger reines Salz gewinnen. Aus Alkohol farblose Kristalle vom Zersp. 151—152°.

$C_{11}H_{14}O_5S_2$ (290,2) Ber. C 45,48 H 4,86 S 22,09
Gef. „ 45,36 „ 4,62 „ 21,91.

Während beim Kochen der wäßrigen Lösung dieses Methylsulfats nur langsam sehr geringe Mengen von 5-Methyl-3-oxythionaphthen gebildet werden, die nur durch Oxydation mit Ferricyankalium zum 5,5'-Dimethyl-thioindigo nachweisbar sind, trübt sich die klare Lösung von 1 g 1,5-Dimethyl-3-keto-2,3-dihydro-thionaphthenium-methylsulfat in 5 ccm gesättigter wäßriger Kaliumbromidlösung bereits beim

[13]) B. 22, 309 (1889).
[14]) F. Krollpfeiffer u. K. Schneider, B. 61, 1289 (1928).

Erwärmen auf 60°. Nach 5 Minuten langem Sieden scheidet diese Lösung beim Abkühlen 0,45 g 5-Methyl-3-oxythionaphthen aus, also fast 80% d. Th.

Versuche, das Thionaphtheniumsalz durch Anlagerung von Dimethylsulfat an 5-Methyl-3-oxythionaphthen auf direktem Wege zu gewinnen, verliefen sehr unbefriedigend. Eine Stunde im siedenden Wasserbad erhitzte Ansätze von 1,7 g 5-Methyl-3-oxythionaphthen und 1,3 g Dimethylsulfat hinterließen beim Verreiben mit abs. Äther ein unlösliches Öl, woraus nach mehrmaligem Umfällen aus abs. Alkohol-Äther gelbliche Kristalle erhalten wurden. Aber erst nach mehrfachem Umkristallisieren aus Alkohol schmolz das so erhaltene Thionaphthenium-methylsulfat bei 151—152° (Zers.). Ausbeute an Rohprodukt nur 10% d. Th.

Beim analogen Versuch mit 3 g unsubstituiertem 3-Oxythionaphthen und 2,5 g Dimethylsulfat konnte kein Thionaphtheniumsalz isoliert werden. Abgesehen von sehr geringen Mengen über 270° schmelzender Nadeln, die nicht weiter untersucht wurden, erhielt man 1,6 g 3-Methoxy-2,3'-dithionaphthen als einziges wohl charakterisiertes Reaktionsprodukt. Die Bildung des entsprechenden Kondensationsproduktes bei Verwendung von 5-Methyl-3-oxy-thionaphthen bleibt aus, weil dieses nicht in dem Maße wie das unsubstituierte 3-Oxy-thionaphthen zur Selbstkondensation neigt, wie durch einen orientierenden Versuch gezeigt werden konnte[15]).

Spaltung durch Alkali. Nach einstündigem Sieden einer Lösung von 4,4 g 1,5-Dimethyl-3-keto-2,3-dihydro-thionaphthenium-methylsulfat in 200 ccm verd. Natronlauge fallen beim Ansäuern mit Salzsäure 1,6 g 2-Methylmercapto-5-methylbenzoesäure. Aus Benzol-Petroläther farblose Blättchen vom Schmp. 140—141°, die mit einem nach Krollpfeiffer und Sommermeyer[16]) dargestellten Vergleichspräparat identisch waren.

Oxydation zum 5-Methyl-thionaphthenchinon. Der beim Ansäuern einer Lösung von 9 g Thionaphthenium-methylsulfat II und 4,5 g Natriumnitrit in 250 ccm Wasser mit 50 ccm verd. Salzsäure entstehende weiße, voluminöse Niederschlag geht beim kurzen Aufkochen des Ansatzes in die gelben Nadeln des 5-Methylthionaphthenchinon-2-oxims über. Ausbeute 6,4 g. Das aus Alkohol umkristallisierte Produkt war mit einem nach v. Auwers[17]) gewonnenen Vergleichspräparat identisch und schmolz je nach der Geschwindigkeit des Erhitzens unter Gasentwicklung bei 200—205°. Durch Verseifen nach der von Pummerer[18]) für Thionaphthenchinon-2-oxim gegebenen Vorschrift geht es in das 5-Methyl-thionaphthenchinon[19]) über.

2-Methylmercapto-5-methyl-benzaldehyd

In eine mit Eis-Kochsalzmischung gekühlte Lösung von 30 g p-Thiokresol-methyläther und 9 ccm wasserfreier Blausäure in 150 ccm Benzol werden unter dauerndem Schütteln 60 g fein pulverisiertes Aluminiumchlorid eingetragen. Anschließend leitet man unter Feuchtigkeitsausschluß und häufigem Schütteln 2—3 Stunden einen nicht zu schnellen Strom trockenen Chlorwasserstoffs ein. Unter Braunfärbung erfolgt hierbei Auflösung des Aluminiumchlorids und Bildung zweier Schichten. Nach Stehen des Ansatzes unter Kühlung mit Eiswasser über Nacht wird mit Eis und Salzsäure zersetzt und mit Wasserdampf destilliert. Die weitere Aufarbeitung des mit verd. Natronlauge behandelten Destillats ergab

[15]) F. Krollpfeiffer u. F. Thorn, A. **462**, 70 (1928).
[16]) B. **58**, 1668 (1925); **66**, 742 (1933).
[17]) A. **381**, 302 (1911).
[18]) B. **43**, 1374 (1910).
[19]) F. Arndt, B. **56**, 1275 (1923).

neben 8 g regeneriertem p-Thiokresol-methyläther 20,5 g 2-Methylmercapto-5-methyl-benzaldehyd (Sdp. 151—152°/12 mm). Beim Fehlen von Impfsubstanz erstarren selbst über die Bisulfitverbindung gereinigte Proben oft nicht. Aus Petroläther schwach gelbstichige Kristalle vom Schmp. 26—27°, die sich in konz. Schwefelsäure mit orangeroter Farbe lösen.

$C_9H_{10}OS$ (166,2) Ber. C 65,00 H 6,07 S 19,29
Gef. „ 64,82 „ 5,96 „ 19,17.

Semicarbazon. Aus Alkohol farblose Blättchen vom Schmp. 210—211°.

2-Methylmercapto-5-methyl-benzhydryl-formamidin-hydrochlorid. Bei einem analogen Ansatz von 10 g p-Thiokresol-methyläther, 5 ccm wasserfreier Blausäure, 10 ccm Benzol und 10 g Aluminiumchlorid ging bei der Wasserdampfdestillation außer unverändertem Thiokresol-methyläther nach nochmaligem Versetzen mit konz. Salzsäure eine geringe Menge p-Tolylmercaptan über. Beim Auskochen des erstarrten, schwach bräunlichen Destillationsrückstandes (ca. 5 g) mit Aceton hinterblieb das Hydrochlorid als farblose, kristalline Masse. Aus Alkohol-Äther oder verd. Salzsäure derbe farblose Kristalle vom Zersp. 235—236°.

$C_{18}H_{23}N_2ClS_2$ (366,8) Ber. C 58,89 H 6,32 N 7,64 Cl 9,67 S 17,49
Gef. „ 59,28 „ 6,48 „ 7,98 „ 9,78 „ 17,29.

Die gleiche Substanz entsteht neben *Tri-(2-methylmercapto-5-methyl-phenyl)-methan* bei Einwirkung von Dichlormethyl-formamidin-hydrochlorid auf p-Thiokresol-methyläther. Eine Suspension von 5 g des nach der Vorschrift von Neef[20]) gewonnenen Dichlormethyl-formamidin-hydrochlorids in 9,5 g p-Thiokresol-methyläther erwärmte man nach Versetzen mit 3,5 g Aluminiumchlorid etwa 9 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß auf dem Wasserbad. Nach Abtreiben geringer Mengen unveränderten Ausgangsmaterials mit Wasserdampf hinterblieben 9,5 g einer krümeligen Masse, der mit siedendem Aceton etwa 4 g Tri-(2-methylmercapto-5-methyl-phenyl)-methan entzogen werden konnte. Aus Aceton farblose Kristalle vom Schmp. 170—171°.

$C_{25}H_{28}S_3$ (424,7) Ber. C 70,71 H 6,65 S 22,64
Gef. „ 70,65 „ 6,56 „ 22,55.

Das beim Behandeln mit Aceton nicht gelöste 2-Methylmercapto-5-methyl-benzhydryl-formamidin-hydrochlorid (4 g) schmolz nach Umkristallisieren aus verd. Salzsäure von 235—236°. Seine zunächst farblosen Lösungen in konz. Schwefelsäure färben sich in charakteristischer Weise nach kurzer Zeit tiefblau[21]).

Disproportionierung des Dimethyl-(2-formyl-4-methyl-phenyl)-sulfoniumhydroxyds (V)

Die wäßrige Lösung des durch 15 Min. langes Erhitzen von 14 g 2-Methylmercapto-5-methyl-benzaldehyd und 10,3 g Dimethylsulfat im siedenden Wasserbad erhaltenen glasigen Methylsulfats wird mit 7 g mit der dreifachen Menge Wasser verd. 70proz. Überchlorsäure versetzt.

[20]) Neef, A. 287, 341 (1895).

[21]) Die Hydrolyse zum 2-Methylmercapto-5-methyl-benzhydrylamin und zu seiner Formylverbindung, sowie die Bildung eines Gemisches von 2,7-Dimethyl-thioxanthen und 2,7-Dimethyl-thioxanthon aus diesem Hydrochlorid sind in der Dissertation von F. Schmidt, Giessen 1945 beschrieben.

Das so gefällte *Sulfoniumperchlorat* schmilzt nach Umkristallisieren aus Alkohol oder Wasser von 145—146°.

$C_{10}H_{13}O_6SCl$ (280,6) Ber. Cl 12,64 S 11,43
Gef. „ 12,72 „ 11,57.

Nach einstündigem Kochen von 14,3 g dieses Perchlorats mit 250 ccm verd. Natronlauge wurden die gebildeten alkaliunlöslichen Anteile mit Äther aufgenommen. Aus der zurückbleibenden alkalischen Lösung fielen beim Ansäuern mit Salzsäure 3,95 g *2-Methylmercapto-5-methyl-benzoesäure* aus. Die bei der Aufarbeitung des über Natriumsulfat getrockneten Ätherauszuges hinterbliebenen 4,2 g Öl gingen bis auf einen geringen Rückstand bei der Destillation unter 15 mm Hg von 145—171° über. Durch mehrfache fraktionierte Destillation konnten hieraus 0,6 g *2-Methylmercapto-5-methyl-benzylalkohol* vom Sdp. 162—162,5°/14,5 mm gewonnen werden.

$C_9H_{12}OS$ (168,2) Ber. C 64,19 H 7,19 S 19,06
Gef. „ 64,11 „ 7,27 „ 18,73.

Schwefelbestimmungen der thionaphthenartig riechenden Fraktionen ergaben stets 2—3% niedrigere Werte als sich für das durch Wasseraustritt gebildete Produkt berechnen.

Urethan. Fällt nach kurzem Aufkochen einer Mischung molekularer Mengen des Alkohols IX mit Phenylisocyanat auf Zusatz von Petroläther. Aus abs. Äther-Petroläther farblose Nadeln vom Schmp. 88—89°.

$C_{16}H_{17}O_2NS$ (287,2) Ber. C 66,85 H 5,97
Gef. „ 66,89 „ 5,88.

Das Urethan kann auch aus dem nicht fraktionierten Rohprodukt, wie es nach der Disproportionierung mit Äther aufgenommen wurde, erhalten werden.

Entsprechend der von Meerwein und Schmidt[22]) für die Reduktion von Furfurol zu Furfurylalkohol gegebenen Vorschrift wurden 13 g 2-Methylmercapto-5-methyl-benzaldehyd in 17,5 ccm abs. Alkohol gelöst und mit 2,25 g Aluminiumäthylat reduziert. Ausbeute 9,2 g *2-Methylmercapto-5-methyl-benzylalkohol* vom Sdp. 162 bis 165°/14 mm. Auch bei der Behandlung von 8,3 g Aldehyd mit einer Lösung von 4,5 g Ätzkali in 3 g Wasser konnten 0,6 g 2-Methylmercapto-5-methyl-benzylalkohol vom Sdp. 166—167°/16 mm neben 2,9 g 2-Methylmercapto-5-methyl-benzoesäure isoliert werden. Die Urethane aus beiden Vergleichspräparaten schmolzen ebenfalls von 88—89°.

Dimethyl-(2-carboxy-4-methyl-phenyl)-sulfoniumperchlorat konnte als Zwischenprodukt nach 15 Minuten langem Sieden einer Lösung von 2,8 g Dimethyl-(2-formyl-4-methyl-phenyl)-sulfoniumperchlorat in der äquivalenten Menge $^1/_1$n-Natronlauge isoliert werden. 0,4 g schieden sich aus dem Filtrat von der mit Salzsäure gefällten 2-Methylmercapto-5-methyl-benzoesäure (0,2 g) aus. Aus Alkohol prismatische Kristalle vom Zersp. 200—201°.

$C_{10}H_{13}O_6SCl$ (296,6) Ber. Cl 11,95 S 10,81
Gef. „ 12,05 „ 10,57.

Ein Vergleichspräparat mit gleichen Eigenschaften wurde durch Fällung der wäßrigen Lösung des aus 2-Methylmercapto-5-methyl-benzoesäure und Dimethylsulfat erhaltenen Methylsulfats mit Überchlorsäure gewonnen. Nach einstündigem

[22]) A. 444, 232 (1925).

Kochen von 3 g desselben mit 50 ccm 2n-Natronlauge fielen beim Ansäuern mit Salzsäure 1,7 g (94% d. Th.) 2-Methylmercapto-5-methyl-benzoesäure aus.

Acyl-thiophenoläther

Auch bei der Darstellung bereits bekannter Acyl-thiophenoläther empfiehlt sich nach Möglichkeit die Isolierung der intensiv gefärbten (rot bis blaugrün) Aluminiumchlorid-Doppelverbindungen als Zwischenprodukte, da bei ihrer Zersetzung die erstarrenden Ketone so direkt in für die Weiterverarbeitung genügender Reinheit erhalten werden. Nach Angaben von v. Auwers und Arndt[23]) bereitet die Darstellung von o-Acyl-thiophenoläthern Schwierigkeiten, wenn in den Ketonen $C_6H_4(SR)^1(CO\cdot R')^2$ R oder R' ein Radikal großer Raumerfüllung ist. Unter diesen Umständen führte in den von uns bisher untersuchten Fällen (Umsetzung von Isobutyryl- und Benzoylchlorid mit p-Thiokresolmethyläther) arbeiten ohne Lösungsmittel zum Erfolg. Zu der mit Eiswasser gekühlten Suspension von 1 Mol Aluminiumchlorid in 1 Mol Säurechlorid tropft man innerhalb weniger Minuten ½ Mol Thiophenoläther, wobei sofort intensive Rotfärbung eintritt. Nach 12stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird in üblicher Weise aufgearbeitet.

p-Aceto-thiophenolmethyläther[24]). Ausbeute 90%. Aus Methylalkohol farblose Blättchen vom Schmp. 81—82°.

$C_9H_{10}OS$ (166,2) Ber. S 19,29 Gef. S 19,22.

o-Isobutyro-p-thiokresolmethyläther[25]). Aus 6,9 g p-Thiokresolmethyläther 3,5 g Keton vom Sdp. 159—160°/12 mm.

$C_{12}H_{16}OS$ (208,2) Ber. S 15,40 Gef. S 15,76.

o-Benzoyl-p-thiokresolmethyläther[25]). Aus 20,7 g p-Thiokresolmethyläther 28 g Keton vom Sdp. 172—174°/1 mm, woraus durch weitere zweimalige fraktionierte Destillation die Analysensubstanz gewonnen wurde. Schwach gelbstichiges, sehr viskoses Öl.

$C_{15}H_{14}OS$ (242,2) Ber. S 13,23 Gef. S 13,29.

Die Darstellung von o-Aceto-p-thiokresol-p-tolyläther aus p-Ditolylsulfid und Acetylchlorid scheint nach zur Zeit im Gange befindlichen Versuchen ebenfalls möglich zu sein. (Sie gelang inzwischen mit einer Ausbeute von 94% d. Th. Nachtrag bei der Korrektur.)

3,3-Alkyl-alkoxy-2,3-dihydro-thionaphthene (XIV)

Die erforderlichen Sulfoniumsalze wurden durch 15 Minuten langes bis einstündiges Erwärmen der Acyl-thiophenoläther mit der äquimolekularen Menge säurefreiem Dimethylsulfat im siedenden Wasserbad unter Feuchtigkeitsausschluß dargestellt und aus Methanol- bzw. Äthanol-Äther umkristallisiert. Schlecht kristallisierende oder ölige Methylsulfate wurden zur Charakterisierung und für die Analyse in die in der Regel gut kristallisierenden Perchlorate durch Fällen ihrer wäßrigen Lösungen mit 70proz. Überchlorsäure übergeführt.

Dimethyl-(4-acetyl-phenyl)-sulfonium-methylsulfat. Aus p-Aceto-thiophenol-methyläther. Farblose Nädelchen vom Schmp. 102—103°.

$C_{11}H_{16}O_5S_2$ (292,2) Ber. S 21,94 Gef. S 21,90.

Beim Sieden mit der 25fachen Menge verd. Natronlauge scheidet sich innerhalb weniger Minuten das beim Abkühlen des Ansatzes erstarrende Ausgangsketon fast quantitativ wieder ab. Analoges Verhalten unter den gleichen Bedingungen

[23]) B. 42, 2707 (1909).
[24]) Dargestellt von H. Seipp.
[25]) Nach Versuchen von A. Wißner.

zeigt auch das aus dem von Schönberg[26]) beschriebenen p-Methylmercapto-benzophenon gewonnene *Dimethyl-(4-benzoyl-phenyl)-sulfonium-methylsulfat.* Farblose Kristalle vom Schmp. 113,5—114,5°.

$C_{16}H_{18}O_5S_2$ (354,3) Ber. S 18,11 Gef. S 18,24.

Die Überführung der Sulfoniumsalze aus o-Acyl-thiophenoläthern in die *3,3-Alkyl-alkoxy-2,3-dihydro-thionaphthene* (XIV) geschieht ganz allgemein in der nachstehend für das *Dimethyl-(2-acetyl-4-methyl-phenyl)-sulfonium-methylsulfat* (Xa) beschriebenen Weise.

Das aus 18 g o-Aceto-p-thiokresol-methyläther[27]) und 13 g Dimethylsulfat gebildete gallertartige Methylsulfat wurde nach Umfällen aus Alkohol-Äther in 100 ccm Wasser gelöst. 70proz. Überchlorsäure fällte aus dieser Lösung 27 g (92% d. Th.) *Dimethyl-(2-acetyl-4-methyl-phenyl)-sulfonium-perchlorat.* Aus Alkohol derbe Kristalle vom Schmp. 167—168°.

$C_{11}H_{15}O_5ClS$ (294,6) Ber. Cl 12,03 S 10,88
Gef. „ 11,88 „ 10,89.

3,5-Dimethyl-3-methoxy-2,3-dihydro-thionaphthen (XIVa)

Die Lösung des aus 18 g o-Aceto-p-thiokresol-methyläther erhaltenen, zweimal aus Methanol-Äther umgefällten öligen Methylsulfats Xa (29 g) in 500 ccm verd. Natronlauge trübte sich beim Erhitzen und hatte nach kurzem Sieden (5—10 Min.) 16,5 g rohes 3,5-Dimethyl-3-methoxy-2,3-dihydro-thionaphthen ausgeschieden, das nach Aufnehmen mit Äther und Trocknen über Natriumsulfat bei der Destillation nach einem Vorlauf von 2,5 g (Sdp.$_{16}$ 150—154°) bis auf einen Rückstand von 1,5 g als farbloses Öl vom Sdp.$_{16}$ 154—155,5° überging. Ausbeute 72% d. Th. Beim Fehlen von Impfsubstanz kristallisiert das Produkt in der Regel nicht; beim Animpfen erstarrt selbst der Vorlauf sehr leicht. Die Impfsubstanz wird durch Abkühlen einer Probe der Hauptfraktion mit Kohlensäureschnee gewonnen, hierbei erstarrt das Produkt zunächst glasig, es kristallisiert erst nach längerem Reiben beim langsamen Wiederaufwärmen. Aus Petroläther beim Abkühlen mit Eis-Kochsalzmischung farblose Stäbchen vom Schmp. 42—43°, die sich im Gegensatz zum o-Aceto-p-thiokresol-methyläther (orangefarbene Halochromie) farblos in konz. Schwefelsäure lösen.

$C_{11}H_{14}OS$ (194,2) Ber. C 67,98 H 7,27 S 16,51 OCH_3 15,98
Gef. „ 68,04 „ 7,17 „ 16,75 „ 15,79.

Das Produkt reagiert nicht mit Semicarbazid.

Versuche zur Darstellung von 3,5-Dimethyl-3-äthoxy-2,3-dihydro-thionaphthen (XIV b).

Die aus 19,5 g o-Aceto-p-thiokresol-äthyläther[28]) erhaltenen 26 g *Methyl-äthyl-(2-acetyl-4-methyl-phenyl)-sulfonium-perchlorat* schmolzen selbst nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol noch unscharf von 108—113°.

$C_{12}H_{17}O_5ClS$ (308,7) Ber. Cl 11,49 S 10,39
Gef. „ 11,73 „ 10,51.

Wahrscheinlich ist bei der Methylsulfatbildung gleichzeitig teilweise Umätherung der Äthylmercapto- zur Methylmercapto-Gruppe eingetreten[29]), was einen Gehalt des Perchlorats Xb an Dimethyl-(2-acetyl-4-methyl-phenyl)-sulfoniumperchlorat zur Folge hätte. Versuche, durch Umsatz von o-Aceto-p-thiokresol-methyläther mit Diäthylsulfat zu einem einheitlichen Perchlorat zu kommen, stehen noch aus.

[26]) A. 436, 216 (1924).
[27]) v. Auwers u. Arndt, B. 42, 504 (1909).
[28]) v. Auwers, B. 42, 2712 (1909); 66, 741 (1933).
[29]) v. Auwers, B. 42, 2714 (1909).

20 g des erhaltenen Perchlorats lieferten beim Erhitzen mit 200 ccm verd. Natronlauge 11,5 g eines schwach gelblichen Öles, das durch Destillation in folgende Fraktionen zerlegt wurde: 0,6 g (Sdp.$_9$ 136,5—138°) 5,6 g (Sdp.$_9$ 138—140,5°) und 3,1 g (Sdp.$_9$ 140,5—141,5°). Bei nochmaliger Destillation der Mittelfraktion ging die Hauptmenge von 139,5—140° über.

XIVb $C_{12}H_{16}OS$ (208,2)	Ber. C 69,17	H 7,75	S 15,40
	Gef. ,, 68,77	,, 7,74	,, 15,86
XIVa $C_{11}H_{14}OS$ (194,2)	Ber. ,, 67,98	,, 7,27	,, 16,51.

Die Analysenzahlen geben natürlich keine eindeutige Auskunft über einen etwaigen Gehalt der erhaltenen Äthoxy-Verbindung XIVb an Methoxy-Derivat XIVa. Zu berücksichtigen bleibt weiterhin, daß rein formal auch die Möglichkeit zur Bildung von 2,3,5-Trimethyl-3-methoxy-dihydro-thionaphthen (XIV R, R', R'' = CH_3) gegeben ist. Bei Versuchen zur Überführung des erhaltenen Alkoxy-dihydro-thionaphthens vom Sdp.$_9$ 138—140° in das entsprechende Thionaphthen in der weiter unten für das 3,5-Dimethyl-3-methoxy-2,3-dihydro-thionaphthen beschriebenen Weise konnten aus 5 g als einziges wohl charakterisiertes Produkt lediglich 1,5 g der Pikrinsäureverbindung des 3,5-Dimethyl-thionaphthens XVa vom Schmp. 113—114° isoliert werden. Um das bei Umwandlung von XIVb in das Thionaphthen XVa abgespaltene Äthanol nachzuweisen, wurde ein Ansatz vor der Aufarbeitung mit Wasserdampf abgeblasen. Zur Anreicherung des Äthanols wurden die ersten Anteile des Wasserdampfdestillats nochmals destilliert. In den ersten Fraktionen dieses Destillats war nach Entfernung geringer Spuren flüchtigen Öles die Jodoformprobe positiv.

2,3,5-Trimethyl-3-äthoxy-2,3-dihydro-thionaphthen (XIVc)

Trotzdem für die Herstellung des erforderlichen *Diäthyl-(2-acetyl-4-methyl-phenyl)-sulfonium-perchlorats* (Xc) 19,5 g o-Aceto-p-thiokresol-äthyläther mit 17 g Diäthylsulfat (10 % Überschuß) wegen der geringeren Reaktionsfähigkeit des Diäthylsulfats 20 Stunden auf 100° erhitzt worden waren, blieben beim Verreiben des öligen Reaktionsproduktes mit 100 ccm Wasser 8 g unveränderter o-Aceto-p-thiokresol-äthyläther zurück. Aus dem zuvor mit Äther ausgeschüttelten Filtrat hiervon fällte Überchlorsäure 15 g (41 % d. Th.) *Diäthyl-(2-acetyl-4-methyl-phenyl)-sulfonium-perchlorat.* Längeres Erhitzen verbessert die Ausbeute nicht, Anwendung höherer Temperatur bewirkt Verharzung. Aus Alkohol farblose Nadeln, die nach vorhergehendem Sintern von 114 bis 115° schmelzen.

$C_{13}H_{19}O_5ClS$ (322,7)	Ber. Cl 10,99	S 9,94
	Gef. ,, 11,26	,, 10,24.

12 g Perchlorat gingen bei der Behandlung mit 150 ccm verd. Natronlauge in 7 g *2,3,5-Trimethyl-3-äthoxy-2,3-dihydro-thionaphthen* (XIVc) vom Sdp.$_8$ 142—144,5° über, daraus 4 g vom Sdp.$_8$ 143,5—144°.

$C_{13}H_{18}OS$ (222,2)	Ber. C 70,21	H 8,16	S 14,43	OC_2H_5 20,27
	Gef. ,, 70,05	,, 7,96	,, 14,55	,, 19,23.

3,3-Äthyl-methoxy-5-methyl-2,3-dihydro-thionaphthen (XIVd)

Ein Gemisch aus 10 g o-Propionyl-p-thiokresol-methyläther[30]) und 6,3 g Dimethylsulfat erstarrte nach kurzem Erwärmen auf 100°. Das mehrmals mit abs. Äther ver-

[30]) Krollpfeiffer u. Schneider, B. **61**, 1290 (1928).

riebene *Dimethyl-(2-propionyl-4-methyl-phenyl)-sulfonium-methylsulfat* Xd (14 g) bildet aus Alkohol derbe Kristalle vom Schmp. 149—150°.

$C_{13}H_{20}O_5S_2$ (320,3) Ber. S 20,02 Gef. S 20,26.

14 g Methylsulfat Xd schieden bei ¼stündigem Sieden mit 200 ccm verd. Natronlauge 7,3 g 3,3-Äthyl-methoxy-5-mothyl-2,3-dihydro-thionaphthen (XIVd) als farbloses Öl vom Sdp.$_{10}$ 143—145° ab. 4 g hiervon gingen von 144,5—145°/10 mm über.

$C_{12}H_{16}OS$ (208,2) Ber. C 69,17 H 7,75 S 15,40 OCH_3 14,9
Gef. „ 69,03 „ 7,51 „ 15,54 „ 14,1.

3,3-Isopropyl-methoxy-5-methyl-2,3-dihydro-thionaphthen (XIVe)[25])

Das aus äquimolekularen Mengen von Isobutyro-p-thiokresol-methyläther und Dimethylsulfat erhaltene *Dimethyl-(2-isobutyryl-4-methyl-phenyl)-sulfonium-methylsulfat* (Xe) schmolz nach dem Umkristallisieren aus Methanol-Äther von 145,5 bis 146,5°.

$C_{14}H_{22}O_5S_2$ (334,3) Ber. S 19,19 Gef. S 19,17.

Von dem aus 8,3 g Methylsulfat Xe beim Sieden (10 Min.) mit 150 ccm verd. Natronlauge erhaltenen gelblichen Rohprodukt XIVe (5,5 g) gingen bei der Destillation 3,0 g von 157—159°/12 mm über. Zäher Destillationsrückstand 1,2 g. Für die Analyse wurde nochmals fraktioniert. Sdp.$_{12}$ 157—158°.

$C_{13}H_{18}OS$ (222,2) Ber. S 14,42 Gef. S 14,42.

3,3-Phenyl-methoxy-5-methyl-2,3-dihydro-thionaphthen (XIVf)[25])

Nach einstündigem Erwärmen im Wasserbad erhielt man aus 4,8 g o-Benzoyl-p-thiokresol-methyläther und 2,6 g Dimethylsulfat 5,5 g *Dimethyl-(2-benzoyl-4-methyl-phenyl)-sulfonium-methylsulfat* (Xf). Aus Methanol-Äther farblose Stäbchen vom Schmp. 150,5—151,5°.

$C_{17}H_{20}O_5S_2$ (368,3) Ber. S 17,41 Gef. S 17,53.

Von den aus 20,2 g Methylsulfat Xf nach 5 Min. langem Sieden mit 350 ccm verd. Natronlauge erhaltenen 11 g Rohprodukt XIVf destillierten 10,6 g, davon 8,2 g beim Sdp.$_{14}$ 219—220°. Farbloses hoch viskoses Öl vom Sdp.$_1$ 166—167°.

$C_{16}H_{16}OS$ (256,3) Ber. S 12,51 Gef. S 12,31.

3,5-Dimethyl-thionaphthen (XVa)

Die Überführung der 3,5-substituierten 3-Alkoxy-2,3-dihydro-thionaphthene geschah vorläufig durch sechsstündiges Kochen mit verd. Salzsäure. Die gebildeten Thionaphthene wurden in Form ihrer Verbindungen mit Pikrinsäure isoliert und charakterisiert. Versuche zur Verbesserung der Ausbeuten, die bei diesem Verfahren oft noch sehr unbefriedigend sind, stehen noch aus.

Das aus 20 g 3,5-Dimethyl-3-methoxy-2,3-dihydro-thionaphthen (XIVa) auf diese Weise bei Verwendung von 200 ccm Salzsäure erhaltene gelbliche Öl (18 g) wurde mit 5 g Pikrinsäure in 25 ccm kalt gesättigter methylalkoholischer Pikrinsäurelösung heiß gelöst. Beim Erkalten schieden sich dann 8 g der *Pikrinsäureverbindung des 3,5-Dimethyl-thionaphthens* (XVa) aus. Aus Methylalkohol goldgelbe Nadeln vom Schmp. 113—114°. Eine Mischprobe mit einem aus 5-Methyl-3-oxythio-

naphthen durch Umsatz mit Methylmagnesiumjodid gewonnenen Vergleichspräparat schmolz bei der gleichen Temperatur.

$C_6H_3O_7N_3 \cdot C_{10}H_{10}S$ (391,2)	Ber. C 49,08	H 3,35	N 10,74	S 8,20
	Gef. ,, 49,23	,, 3,25	,, 11,10	,, 8,31.

Beim Zersetzen von 5 g in Äther suspendierter Pikrinsäureverbindung durch Schütteln mit verd. Natronlauge erhielt man 1,8 g *3,5-Dimethyl-thionaphthen* (XVa) vom $Sdp._9$ 118—118,5°.

$C_{10}H_{10}S$ (162,2)	Ber. C 74,01	H 6,22	S 19,77
	Gef. ,, 73,85	,, 6,06	,, 19,75.

Bei Aufarbeitung der Mutterlauge, aus der sich die 8 g Pikrinsäureverbindung ausgeschieden hatten, durch Fällen mit Wasser und Aufnehmen in Äther hinterblieben nach Entfernung der Pikrinsäure durch Ausschütteln mit verd. Natronlauge 11 g eines schwach gelblichen Öles vom $Sdp._9$ 149—155° bei 2 g verharztem Destillationsrückstand. Aus allen Einzelfraktionen des Siedeintervalls 149—155° schied methylalkoholische Pikrinsäurelösung noch Pikrinsäureverbindung des 3,5-Dimethyl-thionaphthens ab.

Pikrinsäureverbindung des 2,3,5-Trimethyl-thionaphthens (XVc)

Aus 2,5 g *2,3,5-Trimethyl-3-äthoxy-2,3-dihydro-thionaphthen* (XIVc) erhielt man nach vierstündigem Sieden mit 100 ccm verd. Salzsäure beim Versetzen des Reaktionsproduktes mit methylalkoholischer Pikrinsäurelösung 1,6 g Pikrinsäureverbindung des *2,3,5-Trimethyl-thionaphthens*. Aus Alkohol orangefarbene Kristalle vom Schmp. 125—126°.

$C_6H_3O_7N_3 \cdot C_{11}H_{12}S$ (405,2)	Ber. C 50,35	H 3,73	N 10,37	S 7,91
	Gef. ,, 50,50	,, 3,36	,, 10,37	,, 7,84.

Pikrinsäureverbindung des 3-Äthyl-5-methyl-thionaphthens (XVd)

Die aus 5 g 3,3-Äthyl-methoxy-5-methyl-2,3-dihydro-thionaphthen (XIVd) nach sechsstündigem Kochen mit 100 ccm verd. Salzsäure erhaltenen 4,5 g Reaktionsprodukt wurden im siedenden Wasserbad 10 Minuten mit 2,3 g Pikrinsäure erhitzt. Anschließend kochte man den Ansatz so lange mit Wasser aus, bis er beim Durcharbeiten mit kaltem Wasser eine halbfeste Masse bildete, die nach Verreiben mit wenig Alkohol in heißem Alkohol gelöst wurde. Die mit Eis-Kochsalzmischung gekühlte Lösung schied 0,9 g Pikrinsäureverbindung des *3-Äthyl-5-methyl-thionaphthens* XVd ab. Aus Methylalkohol gelborange Nadeln vom Schmp. 87—88°.

Zur Herstellung eines Vergleichspräparates wurden in die aus 6,0 g Magnesiumspänen und 27 g Äthylbromid gewonnene Lösung von Äthyl-magnesium-bromid in 100 ccm Äther 10 g 5-Methyl-3-oxy-thionaphthen eingetragen. Dem nach einstündigem Sieden mit Eis und Ammoniumchloridlösung zersetzten Ansatz entzog verd. Natronlauge noch etwa 6 g alkalilösliche Anteile. Die nach Verdampfen des Äthers hinterbliebenen 2 g Öl schieden mit methylalkoholischer Pikrinsäure 1,3 g der Pikrinsäureverbindung des 3-Äthyl-5-methyl-thionaphthens XVd aus, die nach dem Umkristallisieren aus Alkohol mit dem oben beschriebenen Präparat identisch waren. Schmp. und Schmp. der Mischprobe 87—88°.

$C_6H_3O_7N_3 \cdot C_{11}H_{12}S$ (405,2)	Ber. C 50,35	H 3,73	N 10,37	S 7,91
	Gef. ,, 50,54	,, 3,71	,, 10,03	,, 7,63.

Die aus dem *3,3-Isopropyl-methoxy-5-methyl-2,3-dihydro-thionaphthen* XIVe nach dem Kochen mit verd. Salzsäure erhaltene Pikrinsäureverbindung schmolz selbst nach mehrfachem Umkristallisieren aus Alkohol noch unscharf bei 85°, während nach der gleichen Behandlung des *3,3-Phenyl-methoxy-5-methyl-2,3-dihydro-thionaphthens* (XIVf) keine Pikrinsäureverbindung erhalten werden konnte[25]).

3-Methyl-3-oxy-thionaphthen-2,3-dihydrid (XVI) *und 3-Methyl-thionaphthen* (XVII)

Nach Einlaufen von 22,5 g in der 10fachen Menge Äther gelösten 3-Oxythionaphthen in 200 ccm einer Methyl-magnesium-jodidlösung aus 5,4 g Magnesiumspänen und 31 g Methyljodid wurde noch eine Stunde im Sieden gehalten und sodann mit Eis und Ammoniumchloridlösung zersetzt. Der ätherischen Lösung entzog verd. Natronlauge noch 15,5 g unverändertes 3-Oxythionaphthen. Nach Trocknen über Natriumsulfat entfernte man aus der durch Verdampfen des Äthers stark eingeengten Lösung die letzten Lösungsmittelanteile durch Absaugen im Vakuumexsiccator über Ätzkali. Der Rückstand erstarrte zu farblosen blättrigen Kristallen (5 g), die nach dem Umkristallisieren aus Petroläther von 58—59° schmolzen und sich mit orangeroter Farbe in konz. Schwefelsäure lösten.

$C_9H_{10}OS$ (166,1) Ber. C 65,01 H 6,07 S 19,30
Gef. ,, 65,07 ,, 5,99 ,, 19,39.

Der Übergang des 3-Methyl-3-oxy-thionaphthen-2,3-dihydrids in das 3-Methyl-thionaphthen erfolgt außerordentlich leicht, teilweise bereits beim völligen Verdampfen seiner ätherischen Lösung auf dem Wasserbad. Anschließende Vakuumdestillation eines Ansatzes von 22,5 g 3-Oxythionaphthen ergab 4 g *3-Methyl-thionaphthen* vom $Sdp._{12}$ 106—109°. Bei nochmaliger Fraktionierung ging die Hauptmenge von 108 bis 109°/12 mm über.

C_9H_8S (148,12) Ber. C 72,92 H 5,44 S 21,65
Gef. ,, 72,92 ,, 5,40 ,, 21,69.

Bei Anwendung des dreifachen Überschusses an Grignard-Verbindung erhält man die doppelte Ausbeute an 3-Methyl-3-oxy-thionaphthen-2,3-dihydrid. Wird die ätherische Lösung dieses Carbinols mit verd. Salzsäure durchgeschüttelt, so erstarrt der Rückstand wegen Bildung von 3-Methyl-thionaphthen nicht mehr. Aus dem gleichen Grunde verflüssigen sich Kristalle des Carbinols beim Anblasen mit Chlorwasserstoff-Nebeln, scheidet Pikrinsäure aus methylalkoholischer Lösung des Carbinols die *Pikrinsäureverbindung des 3-Methyl-thionaphthens* ab. Aus Alkohol gelbe Nadeln vom Schmp. 121—122°.

$C_6H_3O_7N_3 \cdot C_9H_8S$ (377,2) Ber. N 11,14 S 8,50
Gef. ,, 11,35 ,, 8,73.

3,5-Dimethyl-thionaphthen aus 5-Methyl-3-oxy-thionaphthen

Eine aus 4,8 g Magnesiumspänen und 28,4 g Methyljodid bereitete Lösung von Methyl-magnesium-jodid in 150 ccm Äther reagierte beim Eintragen von 11,0 g 5-Methyl-3-oxy-thionaphthen unter Bildung eines schnell verschwindenden gelbgrünen Zwischenproduktes. Den nach einstündigem Sieden zersetzten Ansatz entzog verd. Natronlauge 7,5 g unverändertes 5-Methyl-3-oxy-thionaphthen. Da die erhaltenen 4,5 g Reaktionsprodukt beim Abkühlen mit Eis-Kochsalzmischung nur teilweise erstarrten, wurde auf die Isolierung des Carbinols verzichtet. Vor der Vakuumdestillation wurde seine ätherische Lösung mit einer mit dem gleichen Volumen Wasser verd. konz. Salzsäure durchgeschüttelt. Bei einem verharzten Destillationsrückstand von 1,8 g erhielt man schließlich nach nochmaliger Fraktionierung 0,7 g *3,5-Dimethyl-thionaphthen* vom $Sdp._9$ 119,5—120°.

$C_{10}H_{10}S$ (162,2) Ber. C 74,01 H 6,22 S 19,77
Gef. ,, 73,74 ,, 6,40 ,, 19,52.

Pikrinsäureverbindung. Aus Alkohol goldgelbe Nadeln vom Schmp. 113—114°. Eine Mischprobe mit der Pikrinsäureverbindung des aus dem 3,5-Dimethyl-3-methoxy-2,3-dihydro-thionaphthen (XIVa) erhaltenen Thionaphthens XVa besaß den gleichen Schmp.

Die Synthese der Reduktinsäure

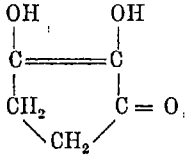
Von *Gerhard Hesse* und *Eva Bücking*[1])

(Aus dem chemischen Laboratorium der Universität Freiburg i. Br.)

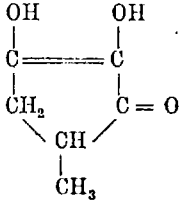
[Eingelaufen am 23. September 1948]

Die Reduktinsäure $C_5H_6O_3$ ist mehrfach als Umwandlungsprodukt von Kohlenhydraten erhalten worden, zum ersten Mal wohl 1887 durch H. Thierfelder[2]) bei der Einwirkung von wäßriger Salzsäure auf Glucuronsäure. Heuser und Scherer[3]) fanden sie unter den Produkten der trockenen Destillation des Xylans i. V. Ganz reine Reduktinsäure wurde erst durch T. Reichstein und R. Oppenauer[4]) dargestellt, und zwar aus Galacturonsäure, Pektin und Xylose durch saure Hydrolyse. Neuerdings hat A. W. Sohn[5]) ihre Bildung beim sauren Aufschluß von Buchenholz durch Isolierung in Substanz nachgewiesen.

Die Konstitution dieser durch ihre starke Reduktionskraft auffallenden Verbindung wurde durch Reichstein und Oppenauer[6]) als Cyclopenten-diol-on I festgelegt.



I



II

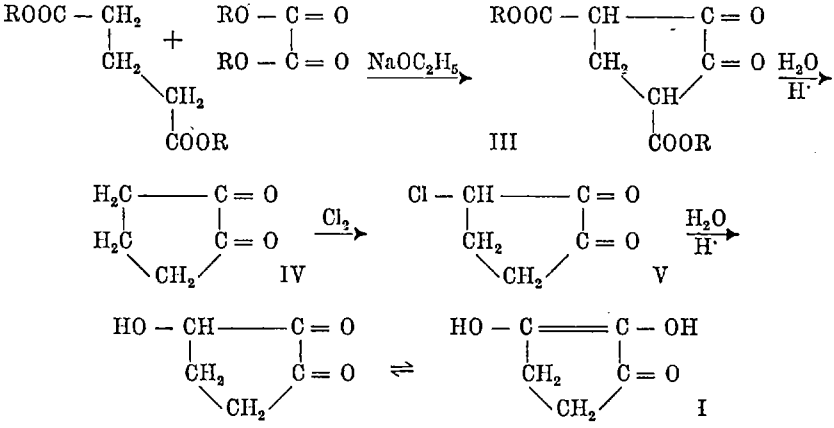
Eine nahe verwandte Substanz von noch größerem Reduktionsvermögen wurde von G. Hesse und F. Reicheneder[7]) als Spaltstück des kristallisierten Pfeilgifts Calotropin aufgefunden und als Homologes II gedeutet. Derivate dieser Methyl-reduktinsäure fanden sich dann in anderen Herzgiften aus Calotropis procera[8]).

Um das ganze Gebiet weiter zu erschließen, wurde zunächst die Synthese des Grundkörpers von uns in Angriff genommen. Wir wollten Bernsteinsäureester mit Mesoxalester kondensieren und über das Cyclo-

[1]) Diplomarbeit Freiburg 1944.
[2]) H. **11**, 406 (1887).
[3]) Chem. Ztrb. **1923**, I, 1489.
[4]) Helv. **16**, 988 (1933).
[5]) Chem. Kolloquium, Freiburg i. Br. (1948); Angew. Ch. A. **60**, 284 (1948).
[6]) Helv. **17**, 390 (1934).
[7]) A. **526**, 252 (1936).
[8]) G. Hesse, F. Reicheneder u. H. Eysenbach, A. **537**, 67 (1938) und noch unveröffentlichte Ergebnisse.

pentan-(1,2,3)-trion zur Reduktinsäure gelangen. Dieser Weg war verlockend, weil man ihn nur auf die leicht zugänglichen Ester von Brenzweinsäure, Citraconsäure und Citramalsäure zu übertragen brauchte, um die anderen bisher bekannten Reduktinsäuren zu erhalten. Die Reduktion des Triketons zur Reduktinsäure ist schon von Reichstein und Oppenauer[8]) durchgeführt worden. Leider ist das Triketon ein überaus empfindlicher Stoff, dessen Synthese auf dem geplanten Weg uns bisher nicht gelungen ist. Auch die Kondensation von Bernsteinsäureester und Malonester zum Cyclopentan-(1,3)-dion ließ sich begreiflicherweise nicht durchführen (K. Böckmann).

Dann griffen wir auf das schon von W. Dieckmann[9]) dargestellte Cyclopentan-(1,2)-dion zurück, um folgenden Aufbauweg durchzuführen:



Die benötigte Glutarsäure wurde anfangs auf dem üblichen Weg aus Adipinsäure, später durch eine Michael-Addition aus Acrylnitril und Malonester erhalten. Die beiden folgenden Stufen, Kondensation des Esters mit Malonester und saure Verseifung des Diketo-dicarbonsäureesters[10]) gelangen anfangs sehr schlecht. Erst als durch Schutzgas die Luft ferngehalten wurde, konnten wir beidemale 65—70 % Ausbeute erhalten.

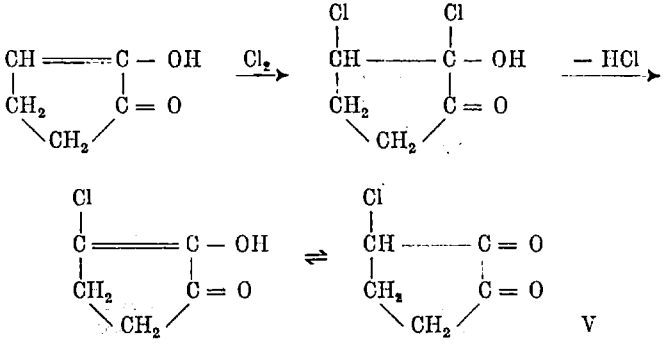
Bemerkenswert ist das Verhalten des Cyclopentandion-dicarbonsäure-esters III zu Ferrosalzen. In wäßriger Lösung entsteht eine blaurote Fällung, die sich leicht und vollständig mit organischen Lösungsmitteln ausschütteln läßt. Ferrisalze hingegen geben eine blutrote Enolreaktion ohne Fällung, die von Äther kaum aufgenommen wird. Viele andere Metallionen geben mit dem Ester ebenfalls Komplexverbindungen, die noch eingehender untersucht werden sollen.

[9]) B. **27**, 966 (1894); **32**, 1930 (1899).
[10]) B. **30**, 1470 (1897); **35**, 3208 (1902).

Das Cyclopentan-dion hatte den von Dieckmann angegebenen Schmp. 56°, dagegen fanden wir den Sdp. ein wenig tiefer, bei 98°/20 mm statt 105°/20 mm. Dieckmann beschreibt es als eine ziemlich beständige Substanz, während die Kristalle unseres Präparats an der Luft rasch unter Braunfärbung zerflossen; es ist viel empfindlicher als die Reduktinsäure selbst.

Die Clorierung des Diketons wurde in wäßriger Lösung durchgeführt. Wir fanden, daß auch hier wie bei vielen anderen Chlorierungen die Reaktion bei Belichtung rascher verläuft. Durch Bestrahlung mit einer 100 Watt-Lampe wurde die Reaktionszeit von 6 auf 1½ Stunden abgekürzt und die Ausbeute von 49,5 % auf 70 % gesteigert.

Dieckmann[11]) formuliert diese Reaktion als Anlagerung der Chlormolekel an eine Doppelbindung des enolisierten Ketons und Abspaltung von Chlorwasserstoff, die erst beim nachfolgenden Erhitzen eintritt:



Diese Formulierung wird gestützt durch unsere Beobachtung, daß die mit Natriumacetat versetzte grüngelbe Reaktionslösung beim Erwärmen plötzlich ihre Farbe nach braun-rot ändert. Es hat eine p_H-Änderung stattgefunden, die durch die Farbänderung eines unbekannten Nebenprodukts sichtbar wird. Chloraufnahme und Abgabe des Chlorwasserstoffs fallen also zeitlich nicht zusammen; letztere wird durch den Zusatz von Natriumacetat als mildem Alkali erleichtert. Auffallenderweise ist das Chlor-cyclopentan-dion V lange nicht so luftempfindlich wie sein Grundkörper. Der Ausschluß von Sauerstoff ist in dieser Stufe nicht erforderlich.

Die *Verseifung des Chlorketons* V war bisher noch nicht probiert worden. Da die Reduktinsäure nach ihren Entstehungsbedingungen gegen verd. Mineralsäuren auch in der Hitze beständig ist, konnte sauer verseift werden, wegen der Luftempfindlichkeit der Reduktinsäurelösungen unter Kohlendioxyd.

[11]) B. 35, 3213 (1902).

Um die günstigsten Bedingungen zu ermitteln, mußte ein Analysenverfahren gefunden werden, das den Fortschritt der Verseifungsreaktion zu verfolgen gestattet. Es lag nahe, die abgespaltene Salzsäure durch Titration mit Silbernitratlösung zu bestimmen. Hierbei erwies sich die entstehende Reduktinsäure als störend. Die Reduktion des Silbernitrats konnte zwar durch stärkeres Ansäuern mit Schwefelsäure vermieden werden, aber man bekam dennoch, je weiter die Verseifung fortschritt, einen Mehrverbrauch an Silbernitrat, der schließlich mehr als das Doppelte des berechneten Wertes erreichte. Rein qualitativ sah man schon bei der Titration, daß der entstehende weiße Niederschlag weit mehr war, als man an Silberchlorid zu erwarten hatte. Er hatte auch ein anderes Aussehen. Die Reduktinsäure gibt nämlich selbst in mineralsaurer Lösung mit Silberionen ein schwerlösliches farbloses Salz (ein schwerlösliches Bleisalz haben Reichstein und Oppenauer schon gefunden). Diese Schwierigkeit läßt sich leicht umgehen, wenn man vor der Analyse die entstandene Reduktinsäure durch Kochen mit einigen Tropfen Perhydrol oxydiert.

Verseifungsversuche wurden mit 2- und 5proz. wäßriger Schwefelsäure unter Rückfluß sowie im Einschlußrohr bei 140—160° durchgeführt. Als die bequemste Methode erwies sich 8-stündiges Kochen des Chlor-diketons mit 5proz. Schwefelsäure am Rückflußkühler unter Kohlendioxyd. Unter diesen Bedingungen wurden 90 % des Chlors als Chlorwasserstoff abgespalten und die Ausbeute an kristallisierter Reduktinsäure beträgt 81 %.

Wie erwartet, findet die Enolisation des Oxy-Diketons spontan statt. Die durch Sublimation i. Hochv. gereinigte Substanz schmilzt bei 211° (korr.) unter Zersetzung. Reichstein und Oppenauer geben 213° (korr.) an. Der synthetische Stoff hat alle Eigenschaften, die andere Autoren für die Reduktinsäure aus Kohlehydraten angeben. Die Kristalle sind chlorfrei. Die Lösung reagiert kongosauer, reduziert momentan angesäuerte Jodlösung und schon in der Kälte Fehlingsche Lösung. Silbernitrat in ammoniakalischer oder neutraler Lösung wird augenblicklich schwarz gefärbt. In saurer Lösung bildet sich der schon erwähnte farblose Niederschlag, der nach einigem Stehen dunkel wird. Phenylhydrazin gibt das von Reichstein und Oppenauer beschriebene Osazon vom Zersp. 245°. Die Kristalle der Reduktinsäure sind an der Luft haltbar, wie Ascorbinsäure.

Eine andere Synthese der Reduktinsäure, die vom Cyclopentanon ausgeht, ist zwei Jahre nach Abschluß dieser Arbeit durch holländische Patentschriften bekannt geworden[12]).

Die praktische Anwendung als Stabilisator für Arzneimittel, Mineralwässer u. dgl. betrifft eine weitere Patentschrift[13]).

Versuchsteil

Glutarsäure[14]). 6,8 g (0,1 Mol) Natriumäthylat in 200 ccm abs. Äther wurden mit 160 g (1 Mol) Malonester versetzt. Zu dieser Mischung wurden 52 g Acrylnitril tropfenweise hinzugegeben (Rückflußkühler) und das Gemisch auf dem Wasserbad im

[12]) Koninklijke Industrieele Maatschappij vorheen Noury und van der Lande N. V., Holl. P. 57 365, ausgeg. 15. 4. 1946; dto. Holl. P. 58 279.

[13]) Chem. Zbl. 1940, I, 2989.

[14]) Unter experimenteller Mitarbeit von Frl. H. Schill.

Sieden gehalten. Nach Zugabe der gesamten Menge Acrylnitril wurde noch 2 Stunden gekocht. Nach dem Erkalten wurde mit verd. Schwefelsäure versetzt, die ätherische Schicht von der wäßrigen Phase abgetrennt, nochmal nachgeäthert, die vereinigten Ätherlösungen getrocknet und ihr Rückstand i. V. bei 15 mm fraktioniert.

Nach einem Vorlauf bei 95—105° (26 g), der zum größten Teil aus unverändertem Malonester bestand, wurden als Hauptfraktion bei 167—173° *β-Cyanäthylmalonsäurediäthylester* (130 g) und bei 240—243° ein Nachlauf von 40 g erhalten.

Die Hauptfraktion wurde durch 6stündiges Kochen mit der 5fachen Menge halbkonzentrierter Salzsäure verseift und zugleich decarboxyliert. Die klare Lösung wurde nun zur Trockene eingedampft und die Glutarsäure vom Ammoniumchlorid durch Extraktion mit Äther abgetrennt. So wurden 74,5 g (70% d. Th.) erhalten.

Der als zähflüssiges farbloses Öl übergegangene Nachlauf erstarrte beim Erkalten nach einiger Zeit in Kristallen. Durch Umkristallisieren aus verd. Alkohol wurden Rhomben vom Schmp. 63° erhalten. Es liegt der *Di-(β-cyanäthyl)-malonsäurediäthylester* ($NC-CH_2-CH_2)_2:C:(COOC_2H_5)_2$ vor, der durch Kondensation des Primärproduktes mit einem zweiten Molekül Acrylnitril entstanden ist. Das Molekulargewicht wurde nach der Methode von K. Rast in Kampfer zu 266 gefunden.

$C_{13}H_{18}O_4N_2$ (266,2) Ber. C 58,60 H 6,81 N 10,53
Gef. „ 58,87 „ 6,98 „ 10,37.

Kondensation von Glutarester und Oxalester zu Cyclopentan-dion-(1,2)-dicarbonsäure-(3,5)-diäthylester[15])

28 g Natrium wurden unter Xylol geschmolzen und durch kräftiges Schütteln in feinverteilte Form gebracht. Nach dem Erkalten wurde das Xylol abgegossen und mit trockenem Äther gründlich nachgewaschen. Zu dem mit etwas Äther überschichteten Natrium wurden 56 g abs. Alkohol durch einen Rückflußkühler langsam zugegeben und 12 Stunden stehen gelassen.

Das in einem geräumigen Kolben mit 300 ccm abs. Äther übergossene Natriumäthylat wurde in einer Eis-Kochsalz-Mischung gut gekühlt. Dann wurden 88,5 g Oxalester in kleinen Anteilen hinzugefügt. Es trat Gelbfärbung ein, und ein Teil des Äthylats ging in Lösung. Dann wurden 113,5 g Glutarsäureester zugegeben und eine Stunde unter Rückfluß gekocht. Hierbei vertiefte sich die Farbe nach Rot, und das restliche Alkoholat wurde gelöst. Nun wurde der Äther abdestilliert und anschließend die Ölbadtemperatur langsam gesteigert. Bei etwa 105° begann die bis dahin ruhig siedende dunkelbraune Schmelze plötzlich zu stoßen und aufzuschäumen. Bald danach fiel der den ganzen Kolben ausfüllende Schaum wieder zusammen und es hinterblieb die Natriumverbindung des Kondensationsprodukts als feste hellbraune Masse. Durch Stehenlassen mit kalter 20proz. Schwefelsäure wurde die Natriumverbindung zersetzt. Dabei schied sich der freie Dicarbonsäureester in gelblichen Flocken ab. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol wurden 95 g (= 65% d. Th.) Cyclopentandion-dicarbonsäure-diäthylester in farblosen Nadeln vom Schmp. 118° erhalten.

Zur Vermeidung der Autoxydation wurde die Kondensation in einer Wasserstoffatmosphäre durchgeführt.

Cyclopentan-(1,2)-dion. In einem Rundkolben mit Rückflußkühler wurden unter Einleiten von Kohlendioxyd 37 g des Kondensationsprodukts mit 148 g 20proz. Schwefelsäure 2 Stunden im Ölbad zum Sieden erhitzt. Die Lösung färbte sich rotbraun. Nach dem Abkühlen wurde mit Ammonsulfat gesättigt und unter CO_2 mit reinem Äther extrahiert; auch das Abdampfen des Äthers von der getrockneten Lösung und die Vakuumdestillation geschahen unter peinlichem Luftausschluß. Nach einem kleinen Vorlauf, der bei 81°/20 mm begann, folgte die Hauptmenge mit dem konstanten Sdp. 97°/20 mm in einer Ausbeute von 10,0 g = 66,6% d. Th. Unter CO_2 er-

[15]) Unter Mitarbeit von K. Böckmann.

starrte dieses Destillat strahlig und hatte den bekannten Schmp. 56°. An der Luft färbten sich die Kristalle unter Zerfließen braun. Auf die Haut gebracht, wurden die schon von Dieckmann angegebenen schwarzen Flecke beobachtet, die erst nach einiger Zeit entstehen und lange bleiben.

Chlorierung des Cyclopentan-dions. Es wurden 5,35 g Cyclopentandion in 12 g Wasser gelöst. Unter Eiskühlung von außen und Bestrahlung mit einer Tageslichtlampe 100 Watt, die sich in möglichst geringer Entfernung über dem Rundkolben befand, wurde aus einer Bombe Chlor eingeleitet. Nach anderthalb Stunden hatte das Gewicht der Lösung um 3,74 g (Soll: 3,87 g) zugenommen und die anfangs farblose Lösung war gelbgrün geworden. Es wurde etwas gesättigte Natriumacetatlösung zugegeben und schwach erwärmt. Dabei schlug die Farbe plötzlich nach Rot um. Beim Erkalten schieden sich schwach rosa bis violett gefärbte Flocken aus, die sich aus Wasser umkristallisieren ließen, in Äther und Essigester aber leicht löslich waren. Aus Wasser farblose Nadeln, Schmp. 138°; 5,03 g = 70% d. Th.

Verseifung des chlorierten Diketons

Als Beispiel sei eine einzige Versuchsserie angeführt. 0,9 g Chlorketon wurden in einem tubulierten Rundkölbchen mit Rückflußkühler mit 15 ccm 5proz. Schwefelsäure gekocht. Durch den Kühler führte ein CO_2-Einleitungsrohr bis dicht über die Oberfläche der Flüssigkeit. Der Tubus war mit einem Stopfen verschlossen und diente zur Entnahme von Proben für die Titration. Hierzu wurde jeweils 1,00 ccm herauspipettiert und mit 50 ccm Wasser verdünnt. Zur Oxydation der Reduktinsäure wurde dann mit zwei Tropfen Perhydrol aufgekocht und mit 10 ccm 5proz. Schwefelsäure angesäuert. Dann wurden 10 ccm n/10-Silbernitratlösung zugegeben und der Überschuß mit n/10-Rhodanidlösung zurücktitriert; als Indikator diente Eisenalaun. Der theoretische Verbrauch für 1 ccm Reaktionslösung nach vollständiger Verseifung ist 4,53 ccm n/10-$AgNO_3$.

Zeit	ccm $AgNO_3$	ccm NH_4SCN	ccm Differenz
15^{30}	10,00	10,00	0,00
16^{25}	10,00	8,60	1,40
17^{15}	10,00	7,10	2,90
21^{00}	10,00	5,90	4,10
9^{30}	10,00	5,38	4,62

Während nach 5½ Stunden die Verseifung noch nicht ganz fertig war, wurde am anderen Tag ein geringer Mehrverbrauch von Silberlösung festgestellt, der sich aber nach einer weiteren Stunde nicht mehr änderte. In einem neuen Ansatz wurden daher noch 2 Zwischenwerte nach 7 und 8½ Stunden titriert, die 84 bzw. 90% abgespaltenes Chlorion ergaben. Um die fertige Reduktinsäure nicht unnötig lang mit der Schwefelsäure zu kochen, wurde auf die Spaltung der letzten 10% verzichtet und der 8½-Stundenversuch der präparativen Gewinnung zugrundegelegt.

Isolierung der Reduktinsäure

5,0 g Chlorketon wurden unter CO_2 mit 30 ccm 5proz. Schwefelsäure im Ölbad gekocht und nach 8¼ Stunden unterbrochen. Die dunkelbraune Lösung wurde mit Ammonsulfat gesättigt und mit Äther ausgeschüttelt. Dabei schieden sich in der wäßrigen Schicht braune Kristalle (2,8 g) von ziemlich reiner Reduktinsäure ab. Der rot gefärbte Äther

hinterließ nach dem Abdampfen lange Nadeln des Chlorketons. Durch Extrahieren der wäßrigen Phase mit Äther wurden nochmals 0,875 g Reduktinsäure kristallisiert erhalten, insgesamt 3,70 g = 81 % d. Th. Schmp. des Rohprodukts 207°. Aus Essigester am Extraktor: 209° (Zers.).

1,59 g Reduktinsäure wurden bei 0,3 bis 0,5 mm aus einem Ölbad von 150° sublimiert und dabei 1,49 g farblose Kristalle vom korr. Schmp. 211° (Zers.) erhalten.

$C_5H_6O_3$ (114,1)	Ber. C 52,62		H 5,26	—
	Gef. „ 52,4;	52,8	„ 5,4;	5,5.

Osazon. 200 mg synthetische Reduktinsäure wurden in 5 ccm Wasser gelöst und mit einer Lösung von 1,2 g Phenylhydrazin in 5 ccm Wasser, die mit 2 Tropfen Eisessig versetzt waren, zusammengegeben. Die jetzt schon orangerote Lösung wurde eine Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Es schieden sich orangerote Blättchen ab (Schmp. des Rohprodukts 230°). Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Butanol wurde der konstante Schmp. 245° (Zers.) erhalten. Die reine Substanz besteht aus braunroten Nadeln.

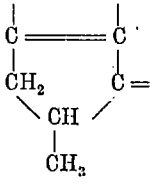
Die Synthese der Methylreduktinsäuren

IV. Mitteilung über afrikanische Pfeilgifte[1])

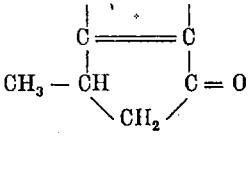
Von *Gerhard Hesse* und *Klaus W. F. Böckmann*[2])

[Eingelaufen am 23. September 1948]

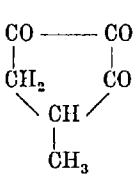
Die Herzgifte aus dem nordafrikanischen Pfeilgift enthalten anstelle der Zucker als glucosidische Komponente, diese auch pharmakologisch vertretend[3]), ätherlösliche Substanzen von ganz auffallender Reduktionskraft. Sie sind alle mit der Reduktinsäure[4]) nahe verwandt. Aus Calotropin selbst wurde die Methyl-reduktinsäure (MRS) $C_6H_8O_3$ erhalten, für die die Strukturen Ia und Ib in Betracht gezogen wurden[5]).



Ia



Ib



II

[1]) III. Mitt.: Hesse, Eilbracht u. Reicheneder, A. 546, 233 (1941).

[2]) Dissertation Freiburg i. Br., 1948.

[3]) Hj. Oettel, Die Pharmazie 2, 385 (1947) und verschiedene unveröffentlichte Befunde.

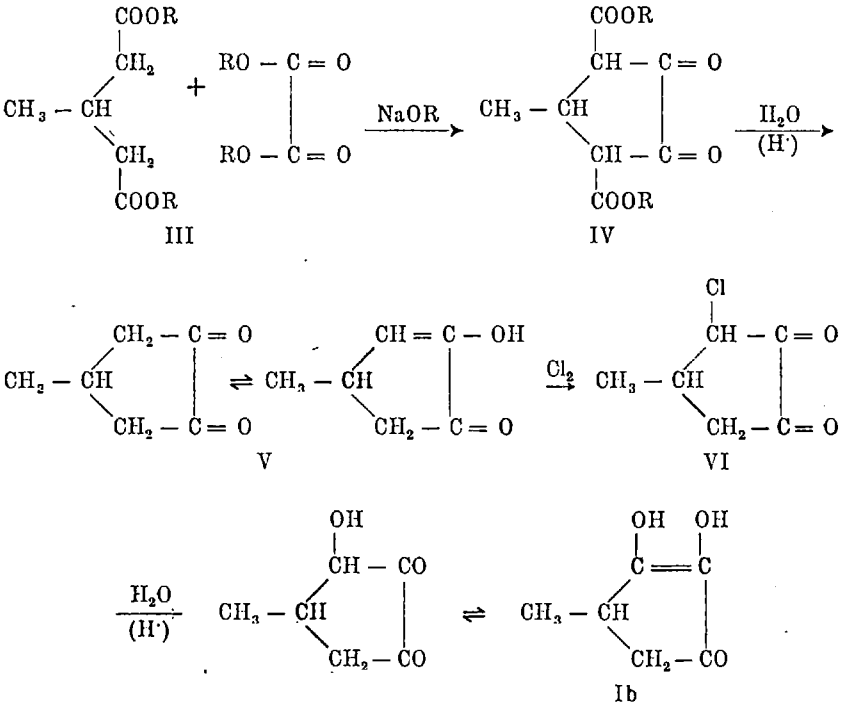
[4]) G. Hesse u. E. Bücking, A. 563, 31 (1949). Dort weitere Lit.

[5]) G. Hesse u. F. Reicheneder, A. 526, 261 (1936).

Der seinerzeit durchgeführte Abbau läßt eine Entscheidung zwischen beiden nicht zu, denn er führt über das Triketon II, das in beiden Fällen identisch ist. Es wurde ferner damit gerechnet, daß 2 isomere Methylreduktinsäuren überhaupt nicht gefaßt werden können, da sie im Verhältnis der Synionie[6]) zueinander stehen; auf jeden Fall sollten sie sich ineinander umlagern lassen. Wir haben uns die Aufgabe gestellt, beide Strukturen auf eindeutigen Wegen zu synthetisieren.

A. Die Synthese der 4-Methylreduktinsäure

Es wurde mit dem Aufbau der 4-Methylreduktinsäure Ib begonnen. Der Weg schließt sich eng an unsere Synthese der Reduktinsäure[4]) an und folgt nachstehendem Schema:



Als Ausgangsmaterial war die β-Methyl-glutarsäure darzustellen. Dies gelang in befriedigender Ausbeute nach dem von Auwers[7]) angegebenen Verfahren durch eine Michael-Kondensation von Crotonsäure-ester und Malonester mit anschließender Verseifung und Decarb-

[6]) Prévost u. Kirrmann, Bull. [4] 49, 194 (1931).
[7]) K. von Auwers, E. Köbner u. F. v. Meyerburg, B. 24, 2888 (1891).

oxylierung des Tricarbonsäure-esters. Die Kondensation des β-Methylglutaresters mit Oxalester nach W. Dieckmann[8]) wurde nach den Erfahrungen, die wir[4]) bei der Synthese der Reduktinsäure gemacht hatten, unter Wasserstoff als Schutzgas durchgeführt.

Nach den Angaben von H. Staudinger und L. Ruzicka[9]) erfolgte die Verseifung und Decarboxylierung des Dicarbonsäureesters IV durch mehrstündiges Kochen mit verd. Schwefelsäure. Da das Methyl-cyclopentan-dion V wesentlich luftbeständiger ist als die methylfreie Verbindung, haben wir hier auf ein Schutzgas verzichtet. Nach der Vakuumdestillation wurde es in farblosen rhombischen Kristallen erhalten, die in allen Eigenschaften der Beschreibung in der Literatur entsprachen.

Die Chlorierung von V erfolgt leicht, wenn man in die wäßrige Lösung des Diketons unter Belichtung Chlorgas einleitet. Dabei scheidet sich ein dunkles Öl ab, das auf Zusatz von Natriumacetat schon in der Kälte Chlorwasserstoff abspaltet und in eine fast farblose Kristallmasse übergeht. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser schmilzt das 3-Chlor-4-methyl-cyclopentandion-(1,2) VI konstant bei 123°. Es hält sich an der Luft monatelang unverändert und kann sogar in Berührung mit ihr vom Wasserbad bei Normaldruck sublimiert werden; am Licht färben sich die Kristalle langsam und leicht braunviolett. Der Geruch erinnert an Phenol. Die Eisenchloridreaktion ist sehr intensiv blaurot, in höherer Konzentration rotviolett; die Reaktion ist schwach sauer. Vermutlich ist *eine* Ketogruppe vollständig enolisiert.

Als Eintrittsstelle des Chlors kommt außer C_3 und dem gleichwertigen C_5 keine andere Stelle in Frage, weil die Verbindung über den zugehörigen Alkohol ($Cl \rightarrow OH$) zu Methylbernsteinsäure abgebaut werden kann, s. S. 50.

Der Ersatz des Chlors im Chlor-methylcyclopentandion durch die Hydroxylgruppe wurde durch Kochen mit 10proz. Schwefelsäure erreicht. Diese Verseifung und alle folgenden Operationen wurden unter gereinigtem Kohlendioxyd als Schutzgas vorgenommen, da Endiole in wäßriger Lösung der Autoxydation durch den Luftsauerstoff besonders ausgesetzt sind. Die Abspaltung des Chlors erfolgt etwas langsamer als bei dem methylfreien Grundkörper[4]). Ihre Beendigung erkennt man leicht daran, daß dann beim Erkalten kein ungespaltenes Chlorketon mehr auskristallisiert, das in kaltem Wasser sehr schwer löslich ist. Um dies zu erreichen, war 15—20-stündiges Kochen erforderlich.

Die Methylreduktinsäure Ib, deren Isolierung im Versuchsteil beschrieben ist, kristallisiert nicht leicht. Sie wird trotzdem in ausgezeichneter Ausbeute erhalten, meistens in der Form farbloser Nädelchen, die fächerförmig zu Blättchen verwachsen sind und gleich bei 70° schmelzen. Nur aus sehr unreinen Benzollösungen, die nie spontan kristallisierten,

[8]) B. 27, 965 (1894); 32, 1932 (1899); H. Staudinger u. L. Ruzicka, Helv. 7, 381 (1924).

[9]) loc. cit.

wurde die Substanz nach dem Animpfen in wenigen großen, glasklaren Prismen abgeschieden. Diese Kristalle schmelzen bei 71° und geben dabei Lösungsmittel ab; sie entsprechen der Formel $C_6H_8O_3 \cdot \frac{1}{3} C_6H_6$. Die wiedererstarrte Schmelze, das Kristallisat aus Tetrachlorkohlenstoff und die rasch aus Benzol auskristallisierten Nadeln sind wie das Hochvakuumdestillat lösungsmittelfrei, schmelzen bei 70° und entsprechen der Formel $C_6H_8O_3$.

Bei wochenlangem Stehen unter Cyclohexan oder Tetrachlorkohlenstoff, in denen sich die MRS nicht merklich löst, steigt der Schmp. beider Kristallarten langsam an und erreicht bei 90° einen konstanten Endwert. Äußerlich ist hierbei an den Kristallen keine Veränderung zu erkennen. Das Hochvakuumdestillat erstarrt erst im Laufe mehrerer Wochen vollständig zu den Nadeln vom Schmp. 70°, die sich während der Beobachtungszeit von mehreren Monaten nicht in die hochschmelzenden Kristalle umlagerten. Hierzu ist offenbar ein Lösungsmittel nötig; mindestens wirkt es stark beschleunigend auf den Vorgang. Die benzolhaltigen Kristalle geben ihr Kristall-Lösungsmittel bei der Umwandlung ab; die Fähigkeit, solches zu binden, kommt nur der unstabilen Form zu.

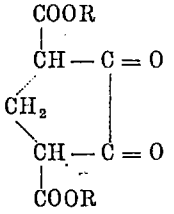
Werden die bei 90° schmelzenden Kristalle erneut umkristallisiert oder destilliert, so erhält man stets die niedrigschmelzenden Formen. Dabei ist es gleichgültig, mit welcher Kristallart angeimpft wurde. Auch die Fähigkeit der verschiedenen Formen, als Impfkristall zu wirken, ist nicht deutlich verschieden. Impfen ist beim Umkristallisieren durchaus erforderlich; die spontane Kristallisation aus einer übersättigten Lösung haben wir kaum beobachtet.

In den chemischen Reaktionen der beiden reinen Formen — die Lösungsmittelverbindung ist sicher auf den festen Zustand beschränkt und kann hier außer Betracht bleiben — haben wir bisher keine Unterschiede bemerkt. Wir glauben trotzdem, daß es sich um Tautomere handelt, die sich in Lösung leicht ineinander umwandeln und dort immer im Gleichgewicht vorliegen. Das würde unter anderem auch die so überaus langsame Kristallisation der MRS erklären. Von den Tautomeriemöglichkeiten wird später noch die Rede sein.

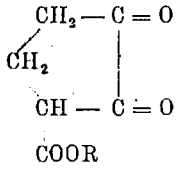
B. Die Synthese der 5-Methyl-reduktinsäure

Die Dieckmannsche Kondensation ist mit α-substituierten Glutarestern nicht durchführbar. Wir mußten deshalb zur Synthese der isomeren 5-Methylreduktinsäure (Ia) einen neuen Weg suchen und fanden ihn in der nachträglichen Einführung der Methylgruppe in das Kondensationsprodukt aus Glutarester und Oxalester. Dieser Cyclopentandion-dicarbonsäureester VII war uns schon von der Synthese der Reduktinsäure her bekannt; wir hatten seine Darstellung wesentlich verbessert[4]).

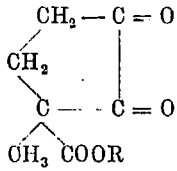
Als doppelter β-Keto-carbonsäureester, der zwei CH-Gruppen mit aciden Wasserstoffatomen enthält, mußte er der Einführung von Methyl prinzipiell zugänglich sein. Es wurde aber damit gerechnet, daß bei der Methylierung wenigstens teilweise beide Wasserstoffatome durchMethylgruppen ersetzt werden würden. Da wir nur eine Methylgruppe einführen wollen, haben wir zunächst nach den Angaben von H. Staudinger und L. Ruzicka[8]) aus dem Dicarbonsäureester durch milde Verseifung den Cyclopentandion-monocarbonsäureester VIII hergestellt. Hieraus sollte in eindeutiger Reaktionsfolge der 5-Methyl-cyclopentandion-(1,2)-carbonsäure-5-äthylester IX erhalten werden:



VII



VIII



IX

Die Umsetzung des Natrium- wie auch des Kalium-enolats von VIII mit Jodmethan gelang jedoch nicht. Es trat nur teilweise Zersetzung ein, bei der Verwendung von Natrium stärker als bei der von Kalium. In der Hauptsache wurde beidemale das Ausgangsmaterial VIII zurückerhalten. Diese Erfahrung machten auch schon Staudinger und Ruzicka am Natriumenolat.

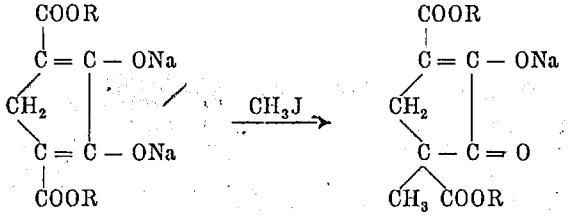
Die Erklärung für dieses unerwartete Verhalten ergibt sich unserer Meinung nach aus den Eigenschaften des Natriumenolats vom Cyclopentandion-carbonsäureester, bei dem das Alkalimetall ebenso komplex eingebaut sein dürfte, wie wir es nachher für die methylierte Verbindung XI nachweisen werden. Hinweise darauf sind die auffallende Schwerlöslichkeit und Farbe des Enolsalzes. Diese Schwerlöslichkeit erschwert an sich schon den Umsatz. Geht dieser nun noch über Ionen, was bei der Alkylierung mit Jodverbindungen so gut wie sicher ist, so wird er durch den unpolaren Charakter der Natriumverbindung entscheidend betroffen. Ist doch das zum Vergleich herangezogene „Natriumsalz" so wenig polar, daß es aus wäßriger Lösung ausgeäthert werden kann (S. 42)!

Es wurde dann auf die Versuche von G. Komppa[10]) zurückgegriffen, der auf dem Wege zur Camphersäure die Methylierung des 4,4'-Dimethyl-cyclopentandion-(1,2)-dicarbonsäure-(3,5)-esters durchgeführt hatte. Das dabei angestrebte einfach C-methylierte Produkt wurde allerdings nur in einer Ausbeute von weniger als 50 % d. Th. erhalten. Als Nebenprodukte entstanden das 2-fach methylierte Derivat sowie ein Enoläther.

[10]) G. Komppa, A. 370, 218 (1909).

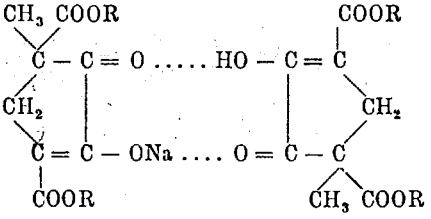
Die Gewinnung der Mono-methylverbindung gelang Komppa auch nur bei Verwendung von fast 2 Mol Natrium auf ein Mol Dicarbonsäureester.

Bei der Methylierung des Cyclopentandion-dicarbonsäure-esters VII, die auf grundsätzlich gleichem Wege durchgeführt werden sollte, wurde deshalb auch vom Dinatriumsalz dieser Verbindung ausgegangen. Hierbei ergab sich, daß die Umsetzung unseres unsubstituierten Dicarbonsäureesters mit Jodmethan sehr viel glatter verlief und das einfach C-methylierte Produkt in mehr als 70proz. Ausbeute erhalten werden konnte. Das Ende der einseitigen Methylierung war erreicht, als das in heißem Alkohol schwer lösliche Di-natrium-enolat beim Kochen mit Jodmethan in Lösung gegangen war. Obwohl die Voraussetzungen für die Weitermethylierung noch gegeben waren, erfolgte diese nicht in nachweisbarem Betrag.



X

Bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wurde trotz dem Ansäuern mit einem Überschuß von verd. Schwefelsäure eine Natriumverbindung isoliert, die an der Luft vollkommen beständig ist, sich aus heißem Alkohol in farblosen Nadeln umkristallisieren läßt und dann unter Zersetzung bei 179° schmilzt. Sie setzt sich aus einer Molekel Natriumenolat X und einer Molekel des freien Esters zusammen. Sie erinnert in ihrer Zusammensetzung an das Kleesalz, ihre Schwermetallkomplexe an die komplexen Oxalate, und wir wollen sie daher analog formulieren (XI).



XI

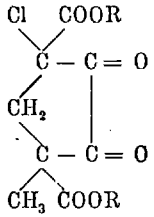
Die komplexe Natur dieser merkwürdigen Verbindung kam besonders deutlich darin zum Ausdruck, daß sie sich aus soda-alkalischer

wäßriger Lösung ausäthern läßt. In kaltem Wasser ist sie schwer löslich, ebenso in Natriumacetatlösung; dagegen bringt Kaliumacetat den Niederschlag in Lösung, indem sich durch doppelte Umsetzung das leichter lösliche, offenbar auch komplexe Kaliumsalz bildet. Diese Lösung gibt mit allen untersuchten Schwermetallsalzen ausätherbare, zum Teil charakteristisch gefärbte Komplexverbindungen, über die in anderem Zusammenhang berichtet werden wird. Mit Eisen-(III)-chlorid erhält man eine dunkelrote Enolreaktion, aber keine Ausfällung.

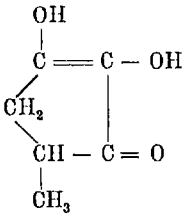
Es ist schon erwähnt worden, daß verd. Schwefelsäure das Natriumsalz kaum angreift, während normale Enolsalze doch schon von Kohlensäure zerlegt werden. Erst durch stundenlange Einwirkung von 20proz. Schwefelsäure wird es zersetzt und der freie Dicarbonsäureester als Öl abgeschieden, das sich bei 142°/0,002 mm destillieren läßt. Das zähflüssige, schwach gelbe Destillat erstarrt nicht. Beim Schütteln mit wäßriger Natriumacetatlösung fällt wieder das komplexe Natriumsalz aus, mit überschüssiger Natronlauge entsteht das leicht lösliche „neutrale" Salz.

Die gleichen Überlegungen, mit denen wir oben den Mißerfolg bei der Methylierung des Cyclopentandion-*mono*-carbonsäureesters erklärt haben, scheinen geeignet zu sein, Erfolg und Verlauf der analogen Umsetzung beim Dicarbonsäureester VII zu deuten. Wir nehmen an, daß *ein* Natrium komplex gebunden wird und damit für die Reaktion ausscheidet. Das zweite wird aber nur noch ionogen angelagert und verhält sich normal. Daher muß man 2 Mol Natrium anwenden und erhält doch nur das Monomethylderivat in recht guter Ausbeute (70%). Bei der Säure von Komppa dürfte die Komplexbildung durch die Methylgruppen erschwert sein, so daß auch die erste β-Ketonester-Gruppe noch etwas mitreagiert. Wo gar keine Komplexbildung eintritt, beim Acetessigester zum Beispiel, reagiert schon die einfache β-Ketonester-Gruppe bereitwillig.

Auch als Ausgangsmaterial für die nächste Stufe unserer Synthese, den 3-Chlor-5-methyl-cyclopentandion-(1,2)-dicarbonsäureester-(3,5) XII diente das komplexe Natriumsalz XI.



XII

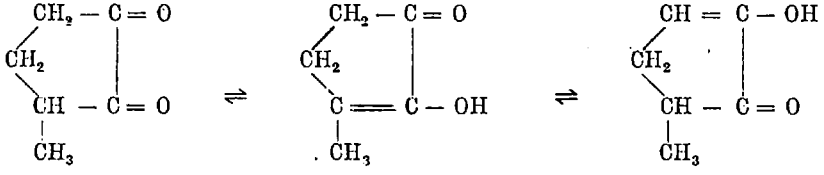


Ia

Die Chlorierung ließ sich in wäßriger Suspension außerordentlich leicht durchführen. Die Unterstützung durch Licht war unnötig. Erwartungsgemäß wurde nicht mehr als ein Mol Chlor aufgenommen, sondern der Überschuß blieb im Wasser gelöst und wurde vor der Weiterverarbeitung durch einen CO_2-Strom entfernt.

Unter Verzicht auf die Isolierung des Chlorierungsprodukts wurde durch Kochen mit verd. Schwefelsäure die Verseifung und Decarboxylierung sowie die Substitution des Halogens durch die Hydroxylgruppe in einem Zuge durchgeführt. Dabei mußte allerdings mit der Konzentration der Säure heruntergegangen werden, weil mit der bisher verwendeten 10proz. Säure die Zersetzung zu stark war. Aus dem gleichen Grunde wurde in die Aufarbeitung des Rohprodukts noch eine Umfällung aus Benzol eingeschaltet. Dann erhielten wir die uns schon bekannten lösungsmittelhaltigen Kristalle der *Methylreduktinsäure* vom Schmp. 71°, die sich genau auf die beschriebene Art in die beiden anderen Formen umwandeln ließen. Ein sorgfältiger Vergleich verschiedener Derivate bestätigte die Identität. Die beiden isomeren Methylreduktinsäuren Ia und Ib werden also tatsächlich in die gleiche Verbindung umgelagert, von der wir nicht sagen können, welche der möglichen Strukturen ihr zukommt.

Schließlich wurde noch ein Nebenweg der zweiten Synthese gegangen, weil sich von ihm aus vielleicht die Möglichkeit zur Herstellung der Methylreduktinsäure in größerem Maßstab eröffnet: Statt den Ester X (bzw. sein komplexes Natriumsalz) zu chlorieren und dann Verseifung der Halogen- und Estergruppen auf *ein* Mal vorzunehmen, kann man auch durch Hydrolyse des Esters vor der Chlorierung das 5-Methylcyclopentandion-(1,2) herstellen und in dieses nachträglich auf die übliche Weise ein Hydroxyl einführen, um zur Methylreduktinsäure zu kommen.



XIIIa XIIIb XIIIc

Das Diketon XIII ließ sich leicht erhalten. Es erwies sich als identisch mit dem von Meyerfeld und Ostgart[11]) im Hölzöl aufgefundenen, von C. A. Rojahn und F. Rühl[12]) genauer untersuchten Methylcyclopentenolon, dessen Synthese damit gelungen ist. Da es zu 100% enolisiert ist[13]), geben die genannten Autoren ihm Formel XIII b; Staudinger u. Mitarb.[14]) bevorzugen XIIIc. Wir möchten uns letzterer

[11]) Chem. Ztg. **36**, 549 (1912); Chem. Zbl. **1912**, II, 117.
[12]) Arch. Pharm. Ber. dtsch. pharm. Ges. **264**, 211 (1926).
[13]) Rojahn u. Rühl, loc. cit.; G. Schwarzenbach u. Ch. Wittwer, Helv. **30**, 663 (1947).
[14]) H. Staudinger, L. Ruzicka u. E. Reuss, Ann. Acad. Scient. Fennicae, Serie A 29, Nr. 17, 3—8 (Komppa-Festschrift); Chem. Zbl. **1927**, II, 2282.

Ansicht anschließen, weil die Methylgruppe als „Elektronenspender" die Abgabe des Protons von C_5 erschwert oder — anders ausgedrückt — α-alkylierte Ketone und Ketonsäureester weniger sauer sind als unsubstituierte. Die Chlorierung und Verseifung, mit unwesentlichen Abänderungen auf XIII übertragen, ergab wieder Methylreduktinsäure vom Schmp. 71° (benzolhaltig).

Für die präparative Gewinnung der Methylreduktinsäuren ist der zuerst beschriebene Weg über den β-Methyl-glutarester bis jetzt am besten geeignet.

C. Vergleich zwischen synthetischer Methylreduktinsäure und der Abbausäure aus den Calotropis-Giften

Zu den auffallendsten Eigenschaften der Methylreduktinsäure, die aus den Herzgiften erhalten worden war, gehört das hohe Reduktionsvermögen dieser Verbindung. Aus salpetersaurer Silbernitratlösung wurde augenblicklich metallisches Silber ausgeschieden. Dieses Verhalten hat geradezu als „Test" für das Vorhandensein von MRS gedient. Die synthetischen Methylreduktinsäuren verhalten sich ebenso. Auch wird Eisen-(III)-chlorid von der synthetischen wie von der natürlichen Säure, ohne eine Farbreaktion zu geben, zu Eisen-(II)-salz reduziert. Aus Fehlingscher Lösung scheiden beide schon in der Kälte Kupferoxydul ab. Die rasche Autoxydation des Bariumsalzes der Herzgiftsäure, die manchmal unter Verkohlung vor sich ging, wurde beim Salz der synthetischen Säuren ebenfalls gefunden. Wurde das trockene, gelbliche Salz aus dem Vakuumexsiccator an die Luft gebracht, so zerfiel es in wenigen Minuten zu einem schwarzbraunen Pulver.

Durch Einwirkung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin auf beide Verbindungen wurde das gleiche Derivat, das zweifache Hydrazon des Methylcyclopentantrions vom Zersp. 228—229° bzw. 229—230°, erhalten. Farbe und Aussehen der Kristalle, Löslichkeit und Farbreaktionen waren identisch.

Auch der oxydative Abbau der natürlichen wie der synthetischen MRS mit Silberoxyd führt zu dem gleichen Endprodukt, der Methylbernsteinsäure.

Trotz dieser Übereinstimmung einer großen Anzahl bemerkenswerter Eigenschaften konnten auch Unterschiede zwischen der synthetischen Methylreduktinsäure und der aus den Calotropis-Giften festgestellt werden:

Der Schmp. für die aus den Herzgiften isolierte Verbindung wurde von Hesse und Reicheneder[5]) zu 84° angegeben. Von anderen Bearbeitern wurden auch Schmelzpunkte gefunden, die um ein bis zwei Grad höher liegen. Die Schmelzpunkte der synthetischen MRS liegen bei 70° bzw. 90°; bei der Umwandlung werden zwar auch die angegebenen Schmelztemperaturen der natürlichen Säure durchlaufen, aber

es ist dort kein Haltepunkt. Wenn dieser Unterschied der einzige geblieben wäre, so hätte die Vermutung nahegelegen, daß durch die Verunreinigung des Sublimats bei der thermischen Spaltung mit Spuren öliger Brenzprodukte eine Depression eintritt und der Schmp. der ganz reinen Verbindung auch hier bei 90° liegt, wie er für die stabile Form der synthetischen Säure ermittelt wird. Es wurden aber noch weitere Unterschiede gefunden, die schwerer wiegen.

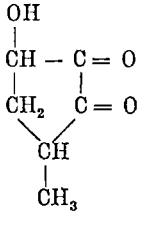
Das Verhalten der natürlichen MRS, an *trockener* Luft unter Autoxydation zu einem Öl zu zerlaufen, konnte reproduziert werden. Nach dem Aufnehmen dieses Öls in essigsaurer Phenylhydrazinlösung fiel bereits in wenigen Minuten das dunkelgelbe Hydrazon vom Zersp. 148° aus, das Hesse und Reicheneder[15]) beschreiben. Die synthetische MRS zerläuft während einiger Stunden — die Kristallbenzol enthaltenden Präparate noch wesentlich schneller — ebenfalls zu einem Öl, wenn sie offen an der Luft steht. Es konnte aber gezeigt werden, daß dieses Verhalten nicht auf Zersetzung, sondern auf Wasseranziehung zurückzuführen ist. Beim Überleiten trockener Luft, 12 Stunden und länger, verändern sich alle Formen der synthetischen Verbindung überhaupt nicht. Eine Lösung von 800 mg synthetischer MRS in 30 ccm Wasser hatte ihr Reduktionsvermögen erst nach 26-stündigem Kochen unter Hindurchleiten eines Luftstroms weitgehend verloren. Sie war dabei dunkelbraun geworden und gab mit Phenylhydrazin und Dinitrophenylhydrazin keine wohldefinierten Produkte mehr, mit Ausnahme einer kleinen Menge der schon bekannten Derivate, die sich aus dem noch nicht zerstörten Rest gebildet hatten. Die geringe Empfindlichkeit der synthetischen MRS gegen Luft, die etwa derjenigen von Ascorbinsäure gleicht, erklärt auch die Tatsache, daß bei der Umsetzung mit Dinitrophenylhydrazin und Phenylhydrazin nur Derivate des Methyl-cyclopentan-trions gefunden wurden. Bei der Herzgift-MRS erhält man außerdem noch Abkömmlinge offener Aldehyd- und Ketosäuren, deren Entstehung auf eine hydrolytische Ringspaltung nach vorangegangener Autoxydation geschoben werden muß.

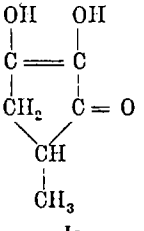
Mit unzersetzter MRS gibt das rasch einwirkende 2,4-Dinitrophenylhydrazin in allen Fällen fast ausschließlich das schon erwähnte Osazon vom Zersp. 229°, das eine wichtige Stütze für die prinzipielle Übereinstimmung von synthetischer und natürlicher MRS ist. Das langsam wirkende Phenylhydrazin dagegen reagiert verschieden. Natürliche MRS gibt — nur etwas langsamer als in der autoxydierten Lösung — das vorhin erwähnte Hydrazon vom Schmp. 148°. Synthetische gibt dagegen das dreifache Phenylosazon des Methyl-cyclopentan-trions vom Schmp. 180°, und zwar schon aus essigsaurer Lösung bei gewöhnlicher Temperatur. Das ist bemerkenswert, weil die einfache Reduktinsäure unter diesen Bedingungen nur zweifach substituiert wird

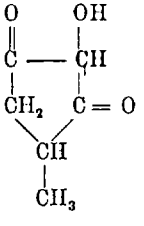
[15]) loc. cit., S. 272.

und der Eintritt eines dritten Restes bei hoher Temperatur mit unverd. Phenylhydrazin erzwungen werden muß[16]). Reichstein und Oppenauer deuten die Reaktionsträgheit der dritten Carbonylgruppe als sterische Hinderung; diese Vorstellung ist nun wohl hinfällig geworden und muß wie in vielen anderen Fällen durch Überlegungen über die Elektronenverteilung in diesen mesomeriefähigen Gebilden. ersetzt werden. Gewiß steht hiermit im Zusammenhang, daß Diazomethan umgekehrt bei der Methylreduktinsäure nur *ein* Hydroxyl verätherт, während sich bei der einfachen Reduktinsäure beide Hydroxyle umsetzen lassen.

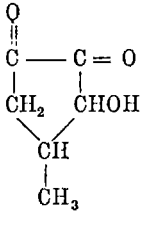
Trotz der Identität einer Reihe von auffallenden Eigenschaften zwischen der synthetischen und der durch Abbau erhaltenen MRS bestehen also Unterschiede, die zu der Vermutung Anlaß geben, daß bei der Spaltung der Herzgifte eine weitere tautomere Form gefaßt wird. Möglichkeiten dazu sind reichlich vorhanden, wie die folgende Zusammenstellung zeigt:

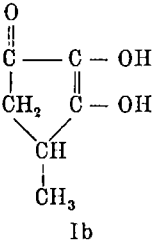


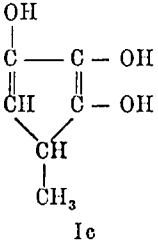




Ia







Ib Ic

Alle diese Strukturen können durch einfache Protonverschiebungen im Rahmen einer Keto-Enol-Tautomerie auseinander hervorgehen, wobei alle Diketone, da sie 2 asymmetrische Kohlenstoff-Atome enthalten, noch in Diastereomeren denkbar sind. Doch wird man als stationäre Formen der Methylreduktinsäure nur Endiole in Betracht ziehen, um die Reduktionswirkung zu erklären. Dann muß man weiter verlangen, daß die beiden sicher bekannten Formen mit den Schmelzpunkten 70° und 90° in ihren funktionellen Gruppen übereinstimmen, da sich gar

[16]) T. Reichstein u. R. Oppenauer, Helv. **16**, 561 (1933).

keine chemischen Unterschiede ergeben haben. Man wird sie also auf die Formeln Ia und Ib verteilen. Sie rücken damit in nächste Verwandschaft zur Ascorbinsäure, der sie auch in Beständigkeit und Reaktionen sehr gleichen. Für die Herzgift-Methylreduktinsäure bleibt dann die hypothetische Struktur Ic des 5-Methyl-cyclopentadientriols-(1,2,3). Es hat die gleiche funktionelle Gruppierung wie das Pyrogallol, dessen hervorstechendste Eigenschaft ja auch seine Autoxydierbarkeit und reduzierende Wirkung ist, und man kann sich vorstellen, daß beides am nicht-aromatischen Doppelbindungssystem noch mehr hervortritt. Wir möchten deshalb für die MRS vom Schmp. 84° diese tautomere Form Ic in Erwägung ziehen.

Die endgültige Klarstellung dieser letzten Fragen müssen wir leider verschieben, bis uns wieder genügend Calotropin zum Abbau zur Verfügung steht.

Versuche

1. *4-Methyl-cyclopentandion-(1,2)-dicarbonsäure-(3,5)-diäthylester* (IV)

Aus 24,6 g Natrium und 49,2 g abs. Alkohol dargestelltes Alkoholat wurde mit 300 ccm abs. Äther übergossen und in einer Wasserstoffatmosphäre unter Kühlung mit Eis-Kochsalz mit 78 g Oxalester in mehreren Anteilen versetzt. Zu der dunkelgelben Lösung wurden dann 106 g Methylglutarsäureester zugefügt und unter Rückfluß gekocht. Hierbei ging alles Äthylat in Lösung, die Flüssigkeit färbte sich braun. Nach einstündigem Kochen wurde der Äther aus einem Ölbad abdestilliert und hierauf die Badtemperatur sehr langsam auf 120° gesteigert. Die dunkelbraune Schmelze wurde beim Erkalten fest. Durch Stehenlassen mit kalter 20proz. Schwefelsäure wurde die Natriumverbindung des Kondensationsproduktes zersetzt, wobei sich der Dicarbonsäureester in gelben Flocken abschied. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol wurden 85 g = 63% d. Th. in grüngelben Nadeln vom Schmp. 108° erhalten.

2. *4-Methylcyclopentandion-(1,2)* (V)

85 g Dicarbonsäureester IV wurden durch Kochen mit 450 ccm 20proz. Schwefelsäure verseift und decarboxyliert. Nach 2 Stunden war der gesamte Ester in Lösung gegangen und nach weiteren 4 Stunden war die CO_2-Entwicklung beendet. Die braune, klare Lösung trübte sich beim Erkalten und schied eine kleine Menge öliger Verharzungsprodukte ab, die abfiltriert wurden. Nach gründlichem Ausäthern wurde mit $CaCl_2$ getrocknet und der Ätherrückstand im Säbelkolben i. V. destilliert. Das Dion ging bei 96—98°/17 mm über und erstarrte sofort zu farblosen, rhombischen Kristallen. 24,5 g = 65% d. Th.

Als Nachlauf folgten bei 112°/18 mm etwa 3 g eines gelben Öls, das nicht weiter untersucht wurde.

3. *3-Chlor-4-methylcyclopentandion-(1,2)* (VI)

24,5 g Methylcyclopentandion wurden in 200 ccm Wasser gelöst und unter Eiskühlung und Belichtung mit einer 100-Watt-Lampe chloriert. Hierbei schied sich anfänglich ein braungelbes schweres Öl ab. Die Aufnahme der berechneten Menge Chlor (15,5 g) war nach ¾ Stunden beendet. Zu der zitronengelben Lösung wurde nun eine kaltgesättigte Natriumacetatlösung zugesetzt. Nach wenigen Minuten schied sich das Chlormethylcyclopentandion in farblosen Kristallen ab. Zur Vollendung der Reaktion wurde noch kurze Zeit in warmes Wasser eingestellt. Auch das Öl war

zu einer farblosen, kristallinen Masse erstarrt. Nach dem Kühlen mit Eis wurde abgesaugt und aus heißem Wasser umkristallisiert. Es wurden 23 g (72% d. Th.) VI in schwach rosa gefärbten Kristallnadeln erhalten, Schmp. 123°.

Das Chlordiketon besitzt einen intensiven, an Phenol erinnernden Geruch. Es war leicht löslich in Äther, Methanol und Benzol, in heißem Wasser und Cyclohexan. Bei Wasserbadtemperatur ließ es sich unter normalem Druck sublimieren und bildet dann farblose, seidenglänzende lange Nadeln. Die sublimierte Verbindung wurde analysiert.

$C_6H_7O_2Cl$ (146,5) Ber. C 49,16 H 4,82
Gef. „ 49,29 „ 5,02.

4. *Methylreduktinsäure* (Ib)

Alle Operationen, die im folgenden beschrieben sind, wurden unter gereinigtem Kohlendioxyd durchgeführt.

2 g der Substanz VI wurden mit 15 ccm 10proz. Schwefelsäure in einem mit Claisen-Aufsatz versehenen Kölbchen, dessen einer Ansatz das Gaseinleitungsrohr und der andere den Rückflußkühler trug, 15 Stunden gekocht. Aus der dunkelgelben Lösung schied sich nun beim Erkalten kein unverseiftes Ausgangsmaterial mehr ab. Nun wurde am Flüssigkeitsextraktor unter CO_2 mit Äther extrahiert und das Lösungsmittel aus dem gleichen Kölbchen verdampft. Der Rückstand wurde im Vakuumexsiccator über Nacht getrocknet. Er bildete eine zähe, nicht kristallisierte Masse. Bei der Destillation ging nach einem schnell kristallisierenden Vorlauf von etwas unverändertem VI die Methylreduktinsäure bei 175°/2 mm als schwach gelbes Öl über, das beim Erkalten steif wurde, aber nicht kristallisierte. Durch Animpfen lassen sich solche Destillate leicht zur Kristallisation bringen, doch sind zum vollständigen Durchkristallisieren 4—6 Wochen erforderlich.

Die ersten Kristalle wurden aus einem wie oben erhaltenen, aber nicht destillierten Ansatz wie folgt gewonnen: der Ätherrückstand wurde nach dem Trocknen in siedendem Benzol aufgenommen und nach dem Abkühlen mit reichlich Cyclohexan versetzt. Dabei schied sich die Methylreduktinsäure als Öl ab. Nach 6 Wochen war jedoch das unter dem Lösungsmittel luftfrei aufbewahrte Öl vollkommen kristallin erstarrt. Bei weiteren Ansätzen konnte nun die als Öl ausfallende Methylreduktinsäure durch Animpfen sehr schnell zum Kristallisieren gebracht werden. Aus einem Ansatz von 2,0 g Chlordiketon wurden 1,64 g kristallisierter Methylreduktinsäure erhalten, 94% d. Th., Schmp. 70°.

$C_6H_8O_3$ (128,1) Ber. C 56,22 H 6,30
Gef. „ 56,46 „ 6,52.

Umkristallisieren der Methylreduktinsäure

1. Aus Benzol: Nach der Destillation von einigen hundert Milligramm im Knierohr wurde der Teil des Glasrohrs, in dem sich das Hauptdestillat befand, herausgeschnitten und die MRS unter CO_2 in siedendem Benzol gelöst. Zu der erkalteten klaren Lösung wurde ein Impfkristall zugesetzt, wonach aus der übersättigten Lösung sogleich die MSR in rosettenförmig angeordneten feinen, farblosen Prismen auszukristallisieren begann. Schmp. 71°. 141,5 mg verloren beim Schmelzen unter CO_2 24 mg an Gewicht. Für $C_6H_8O_3 \cdot \frac{1}{3}\, C_6H_6$ Ber. 23,9 mg.

Aus den gelben Lösungen der nicht destillierten rohen MRS konnten trotz mehrfachen Umkristallisierens keine farblosen Kristalle erhalten werden. Bei stark gefärbten Benzollösungen geringer Konzentration erstreckte sich die vollständige Abscheidung über mehrere Tage; es bildeten sich dann meist wenige große, glasklare Prismen.

2. Aus CCl_4: Auch aus heißem Tetrachlorkohlenstoff, in dem die MRS nur mäßig gut löslich ist, wurde sie umkristallisiert. Hierbei wurden die Impfkristalle in die noch warme Lösung gegeben, da sich sonst die meiste MRS wieder ölig ausschied. Auf diese Weise erhält man sie lösungsmittelfrei in farblosen glitzernden Nadeln,

die zum Teil zu Blättchen verwachsen sind. Schmp. 70°. Der Schmp. aller Präparate, die unter Lösungsmittel aufbewahrt wurden, stieg langsam an und erreichte nach etwa 6 Wochen 90°, wo er stehen blieb.

Schmelzpunktsbestimmung. Die Luft- und Feuchtigkeitsempfindlichkeit der MRS erfordert zur Bestimmung des Schmp. besondere Maßnahmen. Ein 3 cm langes Glasrohr (⌀ 5 mm) wurde zu einer etwa 8 cm langen, am Ende zugeschmolzenen Kapillare von der Stärke eines Schmelzpunktsröhrchens ausgezogen und mit reinem Cyclohexan gefüllt. Nach Einbringen einer entsprechenden Menge MRS in die Kapillare wurde das überstehende Cyclohexan abgegossen und der Rest im Wasserstrahlvakuum herausgesaugt. Nach mehrfachem Durchspülen mit CO_2 und viertelstündigem Erwärmen im Wasserbad von 50° wurde zum Schluß die mit Schutzgas gefüllte Kapillare abgeschmolzen.

5. *Der oxydative Abbau der Methylreduktinsäure mit Silberoxyd*

200 mg MRS (Ib) wurden in einigen ccm Wasser gelöst und zu einer Aufschlämmung von etwa 1,5 g Ag_2O in 10 ccm Wasser gegeben. Die Mischung wurde 2 Stunden unter gelegentlichem Umschwenken sich selbst überlassen. Dann wurde abfiltriert, der Rückstand in verd. Ammoniak gelöst und das reduzierte Silber wieder abfiltriert. Nach dem Ansäuern mit Salzsäure wurde die vom Silberchlorid abgetrennte Lösung auf dem Wasserbad eingedampft und der gut getrocknete und zerriebene Rückstand mehrfach mit Äther ausgezogen. Der Rückstand der Ätherlösung kristallisierte vollständig. Nach dem Umlösen aus heißem Toluol wurden feine farblose Nadeln vom Schmp. 108,5° erhalten. Mischschmp. mit ebenso umkristallisierter Methylbernsteinsäure bei 108,5°.

Die beiden Säuren wurden dann, jede für sich, in wenig Wasser gelöst und die Lösungen zur Trockene eingedampft. Nun schmolzen beide bei 114° und der Misch-Schmp. war wieder ohne Depression.

Anmerkung: Durch diesen Befund, daß die aus organischen Lösungsmitteln umkristallisierte Methylbernsteinsäure einen etwas tieferen Schmelzpunkt hat als die aus Wasser, erklärt sich nun ein Schönheitsfehler aus der Arbeit von Hesse und Reicheneder (loc. cit. S. 268). Dort waren Abbausäure und Testsubstanz verschieden gereinigt worden und die Übereinstimmung der Schmelzpunkte war daher eine schlechte.

6. *Einwirkung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin auf MRS*

Etwa 100 mg MRS wurden in wenig Wasser gelöst und in eine siedende Lösung von 0,6 g Dinitrophenylhydrazin in 100 ccm n-Salzsäure eingegossen. Die ausgeschiedenen dunkelroten Flocken wurden nach dem Erkalten abgesaugt. Durch mehrfaches Aufkochen des Filtrats wurden noch Nachfällungen erhalten. Die vereinigten Niederschläge wurden mit 10proz. Sodalösung ausgewaschen, die aber nichts aufnahm. Dann wurde die Fällung unter Zusatz von etwas Tierkohle aus Eisessig (50 ccm) zweimal umkristallisiert und so das Osazon des Methyl-cyclopentantrions in feinen roten Nadeln vom Zersp. 228—229° erhalten.

$C_{18}H_{14}O_9N_8$ (486) Ber. C 44,44 H 2,90
Gef. „ 44,83 „ 3,22.

Einige Kriställchen des Osazons wurden mit wenig konz. Schwefelsäure übergossen. Sie lösten sich darin mit dunkelblauer Farbe, die nach 5—10 Minuten nach braunrot umgeschlagen war.

Einige Kristalle wurden erst mit etwas Alkohol oder Aceton befeuchtet und dann mit 40proz. Kalilauge übergossen. Es trat ebenfalls eine intensive Blaufärbung auf, die beständig war.

Reines Osazon aus den Herzgiften zeigt diese Farbreaktionen in gleicher Weise.

7. *Einwirkung von Phenylhydrazin auf MRS*

Etwa 150 mg kristallisierte MRS wurden in einer essigsauren Phenylhydrazinlösung (2 g Phenylhydrazin in 10 ccm Eisessig und 6 ccm Wasser) gelöst. Es trat sofort Rotfärbung auf. Nach mehrtägigem Stehen im offenen Gefäß hatte sich eine dunkelbraune Masse ausgeschieden, die nach Abgießen der überstehenden Flüssigkeit mit siedendem Alkohol behandelt wurde. Sie schmilzt dabei zu einem dunklen Öl zusammen, das beim Erkalten zu einer brüchigen Masse erstarrt. In genügend heißem Alkohol ist sie vollständig löslich. Bei langsamem Erkalten scheiden sich daraus allmählich Kristalle ab, nach zweimaligem Umkristallisieren orangegelbe Nädelchen. die bei 180° schmelzen.

$C_{24}H_{24}N_6$ (396,4) Ber. C 72,70 H 6,10 N 21,20
Gef. „ 72,63 „ 6,10 „ 21,04.

8. *Einwirkung von Diazomethan auf MRS*

500 mg aus Benzol umkristallisierte MRS (Schmp. 71°) wurden unter Eiskühlung mit ätherischer Diazomethanlösung übergossen, bis die heftige Stickstoffentwicklung beendet war. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels hinterblieb der Methyläther als gelbes Öl, das außer in Äther auch in Wasser leicht löslich war. Kalte salpetersaure Silbernitratlösung wurde nicht mehr reduziert, mit Eisen-(III)-chloridlösung gibt er eine tiefblaue Enolreaktion.

Dieselben Eigenschaften zeigte der Äther aus der bei 90° schmelzenden MRS. Weder durch 30stündiges Stehen mit überschüssiger ätherischer noch durch anschließende Behandlung mit methylalkoholischer Diazomethanlösung während weiterer 24 Stunden gelang es, die verbliebene Enolgruppe auch zu methylieren. Die blaue Enolreaktion blieb in der gleichen Stärke erhalten. Reduktinsäure bildet unter diesen Bedingungen einen Di-äther.

Durch ¼stünd. Kochen mit 10proz. Schwefelsäure unter CO_2 wird der Äther gespalten, denn die reduzierende Wirkung gegenüber Silbernitrat und Eisen-(III)-salz tritt dann wieder auf.

Zweites Darstellungsverfahren für Methylreduktinsäure

9. *5-Methyl-cyclopentandion-(1,2)-dicarbonsäure-(3,5)-diäthylester*

24,2 g (0,1 Mol) VII, hergestellt nach der Vorschrift von G. Hesse und E. Bükking, wurden in 100 ccm heißem abs. Alkohol gelöst und zu 4,6 g Natrium in 100 ccm Alkohol gegeben. Dabei fiel die schwer lösliche Natriumverbindung aus. Es wurde gut durchmischt und ¼ Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Dabei verschwanden grünlichgelbe Anteile, und es entstand eine farblose Masse von der Konsistenz eines dünnflüssigen Breis. Nach dem Abkühlen wurden 20 g Jodmethan in etwas abs. Alkohol hinzugefügt, gut durchgeschüttelt und über Nacht stehen gelassen. Anschließend wurde 1½ Stunden unter Rückfluß gekocht. Dabei ging die Natriumverbindung in Lösung und es entstand eine grünbraune, klare Flüssigkeit. Im schwachen Vakuum wurde nun die Hauptmenge des Alkohols abdestilliert und das restliche Lösungsmittel durch Stehenlassen an einem warmen Ort entfernt. Die stark alkalisch reagierende dickflüssige Masse wurde dann mit 200 ccm Wasser versetzt und die trübe Lösung in einer offenen Schale bei etwa 40° sich selbst überlassen. Bereits nach kurzer Zeit begann die Abscheidung der Natriumverbindung XI in farblosen Flocken. Nach mehreren Stunden wurde sie abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen. Die Mutterlauge wurde wieder langsam eingedunstet. Aus dem öligen Rückstand konnte eine weitere Menge der festen Natriumverbindung durch Zugabe von verd. Schwefelsäure abgeschieden werden. Auch mit einem Überschuß von Säure fiel die Natriumverbindung, die bei Zimmertemperatur nur langsam zersetzt wird, in fester Form aus. Sie wurde rasch abgesaugt und zur Entfernung anhaftender Schwefelsäure gut mit Wasser gewaschen. In der Waschflüssigkeit fand sich der in

Freiheit gesetzte Dicarbonsäureester und wurde mit Äther aufgenommen. Der Ätherauszug wurde zur Entfernung von Jod mit Natriumbisulfitlösung durchgeschüttelt und eingedampft. Der als Öl zurückbleibende Ester wurde durch Verreiben mit wenig (!) 20proz. Natronlauge in die feste Natriumverbindung zurückverwandelt. Nach dem Umkristallisieren aus heißem Alkohol (~ 400 ccm) wurden 18 g (67% d. Th.) feste Natriumverbindung XI in farblosen feinen Nadeln erhalten, die sehr voluminös sind. Sie ist an der Luft vollkommen beständig und schmilzt bei 179° (Zers.).

$C_{12}H_{15}O_6Na \cdot C_{12}H_{16}O_6$ (534,2) Ber. C 53,91 H 5,84 Na 4,31
Gef. „ 54,18 „ 6,62 „ 5,04.

Die Deutung als saures Salz wird durch folgende Versuche gestützt:

1. 7,2 g freier Ester (Darstellung siehe unten) in 50 ccm Alkohol wurde mit *1 Mol* = 323 mg Natrium in 50 ccm Alkohol zusammengebracht. Es entstand anfangs ein farbloser Niederschlag, der beim Umschwenken und leichten Erwärmen schnell in Lösung ging. Beim Erkalten blieb die Lösung klar. Nach dem Verdunsten des Alkohols hinterblieb ein zähflüssiger Rückstand (das „neutrale" Natriumsalz), aus dem erst durch Verreiben mit verd. Schwefelsäure der feste Natriumkomplex wieder abgeschieden werden konnte.

2. 378 mg freier Ester in 5 ccm Alkohol wird zu *0,5 Mol* = 17 mg Natrium in 5 ccm Alkohol zugegeben. Die sogleich beginnende Ausscheidung wurde durch kurzes Erwärmen in Lösung gebracht. Beim Erkalten kristallisierte die Natrium-Komplexverbindung wieder aus und erfüllte schließlich das ganze Lösungsmittel.

Zur Darstellung des freien Esters wurde die Natriumverbindung mit überschüssiger 20proz. Schwefelsäure übergossen und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Dann hatte sich der Ester als Öl abgeschieden. Er wurde in Äther aufgenommen, getrocknet und im Hochvakuum destilliert. Bei 142°/0,002 mm ging der *Methyl-cyclopentandion-dicarbonsäureester* als zähes, schwach gelbes Öl über.

$C_{12}H_{16}O_6$ (256,1) Ber. C 56,22 H 6,30
Gef. „ 56,02 „ 6,41.

Mit Eisen-(III)-chlorid zeigt der Ester eine dunkelrote Enolreaktion.

10. *5-Methyl-3-chlorcyclopentandion-(1,2)-dicarbonsäure-(3,5)-diäthylester*

2 g Natriumverbindung XI wurden mit 60 ccm Wasser übergossen. Die sich nur schwer benetzende Natriumverbindung schwamm auf der Flüssigkeit. Nun wurde unter ständigem Umschwenken ein langsamer Chlorstrom aufgeblasen. Dabei bildet sich sofort ein dunkelgelber Belag, der sich in der wäßrigen Phase auflöst. Nach wenigen Minuten war etwas mehr als die berechnete Menge Chlor (500 mg) aufgenommen und eine klare Lösung entstanden. Der kleine Chlorüberschuß wurde mit CO_2 vertrieben und diese Lösung unmittelbar zur Verseifung verwendet.

11. *Methylreduktinsäure* (Ia)

Obige Lösung wurde mit 20 ccm 20proz. Schwefelsäure versetzt und unter CO_2 15 Stunden unter Rückfluß gekocht. Aufarbeitung wie früher. Die Kristallisation gelang nur auf folgende Weise: Der getrocknete Extraktionsrückstand wurde in heissem Benzol gelöst. Beim Erkalten schied sich ein Teil des Öls wieder aus. Nach einigen Stunden wurde die klare Benzollösung von den Schmieren abgegossen und angeimpft. Nach einiger Zeit kristallisierte die MRS in rosettenartig angeordneten Prismen aus. Die zweimalige Wiederholung dieser Operation mit den Schmieren lieferte noch weitere Anteile kristallisierter MRS, insgesamt 330 mg = 28,5% d. Th. vom Schmp. 71°.

Durch Hochvakuumdestillation des Rohprodukts wird ein reineres Präparat erhalten.

Der Mischschmelzpunkt mit der entsprechenden Form aus der ersten Synthese war ohne Depression. Auch die reversiblen Schmelzpunktsänderungen waren die gleichen.

12. *Methylcyclopentandion* (XIII)

600 mg der Natriumverbindung XI wurden mit 5 ccm 20proz. Schwefelsäure übergossen und unter Kohlendioxyd unter Rückfluß gekocht. Der sich schnell als Öl abscheidende freie Ester war nach 2stündigem Erhitzen vollständig in Lösung gegangen. Der Ansatz wurde dann noch 2 Stunden im Sieden gehalten. Beim Erkalten kristallisierten lange Nadeln, die abgesaugt und sorgfältig mit kaltem Wasser ausgewaschen wurden. Schmp. 106°.

13. *Chlorierung und Verseifung von XIII zu MRS Ia*

850 mg Methylcyclopentandion (sublimiert) wurden in 20 ccm Wasser suspendiert und wie unter 10. mit Chlor behandelt.

Dann wurden 30 ccm Wasser und 15 ccm 20proz. Schwefelsäure zugefügt und im CO_2-Strom unter Rückfluß 15 Stunden gekocht. Aufarbeitung wie unter 11 beschrieben. Es wurden 330 mg = 28% d. Th. *Methylreduktinsäure* vom Schmp. 71° (Benzolverbindung) erhalten.

Dinitrophenylosazon. Zersp. 228—229°.

$C_{18}H_{14}O_8N_8$ (486) Ber. C 44,44 H 2,90 N 23,04
Gef. ,, 44,68 ,, 3,11 ,, 22,84.

Methyläther, mit Diazomethan, wie oben. Blaue Reaktion mit Eisen-(III)-chlorid.

Einwirkung von Hydroxylamin auf den Äther. 300 mg Äther wurden mit einer methanolischen Lösung von Hydroxylamin (1 g $NH_2OH \cdot HCl$ und 1,5 g Kaliumacetat in 10 ccm abs. Methanol erwärmt und filtriert) übergossen. Nachdem der Ansatz über Nacht bei 35—40° gestanden hatte, haben sich farblose runde Kristalldrusen ausgeschieden (Zersp. um 180°). Die Kristallisation gelingt nur durch sehr langsame Abscheidung aus der Lösung; dies wurde erreicht, indem die Lösung des Oxims in 80proz. Methanol bei einem Druck von etwa 100 mm über Wasser dem langsamen Ausgleich der Lösungsmittel über die Dampfphase überlassen wurde. Mehrmals auf solche Weise umkristallisiert, schmolz die Verbindung konstant bei 157 bis 159° (Zers.).

Das Derivat aus dem Äther von 4-Methylreduktinsäure hatte denselben Zersetzungspunkt, ebenso die Mischung beider.

Die erste Analyse gehört zu dem Derivat von Ia, die zweite zu dem von Ib:

Gef. C 39,98; 39,81 H 5,53; 5,55 N 22,06; 22,70.

Eine Deutung dieser Analysen ist zur Zeit noch nicht möglich; sie zeigen aber mit voller Gewißheit, daß die Derivate aus den verschiedenen Synthesen identisch sind.

Die Analysen sind zum Teil durch Dr.-Ing. A. Schöller, zum Teil im Institut von Herrn Prof. Dr. T. Reichstein in Basel ausgeführt worden. Besonders Herrn Prof. Reichstein sei für die freundliche Unterstützung herzlich gedankt.

Darstellung und Eigenschaften der α-halogenierten Thioäther

Von *Horst Böhme*, *Harriet Fischer* und *Rudolf Frank*.

(Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn)

[Eingelaufen am 27. September 1948]

Die α-halogenierten Thioäther sind eine bisher wenig untersuchte Klasse chemischer Verbindungen, von der nur einzelne Vertreter beschrieben wurden. Aus Phenylsulfoxy-essigsäure mit Chlorwasserstoff erhielt R. Pummerer[1]) Phenylthio-chloressigsäure ($C_6H_5 - S - CHCl - COOH$). J. Bloch und F. Höhn[2]) setzten Dischwefeldichlorid mit Thioformaldehyd bzw. Thioacetaldehyd um und gewannen α,α'-Dichlor-dimethyl-sulfid ($ClCH_2 - S - CH_2Cl$) und α,α'-Dichlor-diäthyl-sulfid ($CH_3 - CHCl - S - CHCl - CH_3$). Durch Einwirkung von Chlor auf β,β'-Dichlor-diäthyl-sulfid wurde von F. G. Mann und W. J. Pope[3]) α,β,β'-Trichlor-diäthyl-sulfid ($CH_2Cl - CHCl - S - CH_2 - CH_2Cl$) dargestellt und durch Umsetzung von o-Nitro-phenyl-schwefelchlorid mit Diazomethan von A. Schönberg und Th. Stolpp[4]) o-Nitrophenyl-chlormethyl-sulfid $o\text{-}NO_2 - C_6H_4 - S - CH_2Cl$. Als einfachsten aliphatischen, monochlorierten Thioäther gewann schließlich der eine von uns[5]) durch Kondensation von Formaldehyd, Äthylmerkaptan und Chlorwasserstoff Chlormethyl-äthyl-sulfid ($CH_2Cl - S - C_2H_5$).

Alle Bearbeiter stellten fest, daß das α-ständige Halogenatom in diesen Sulfiden recht reaktionsfähig ist und damit Anlaß zu mannigfachen Umsetzungen geben kann, wie ausführlich besonders am letzten Beispiel gezeigt wurde[5]). Wir haben uns daher in Fortsetzung der ersten Veröffentlichung mit diesen Verbindungen etwas näher befaßt und es soll zunächst auf die Darstellungsweisen eingegangen werden, von denen allgemeiner anwendbar nur die drei letztgenannten sein dürften.

Vor allem gilt dies für die Umsetzung von Aldehyden und Merkaptanen mit Halogenwasserstoff. In erster Phase ist hierbei die Bildung von Halbmerkaptalen anzunehmen, deren Hydroxylgruppe anschließend durch Halogen ersetzt wird.

$$R_1 - CHO + R_2SH \rightarrow R_1 - CH(OH) - S - R_2 \xrightarrow{H\text{-}Hal} R_1 - CHHal - S - R_2 + H_2O$$

Wir konnten nach dieser Methode durch Variation der drei Reaktionskomponenten die verschiedenartigsten α-halogenierten Thioäther darstellen. Zunächst wurde Formaldehyd und Chlorwasserstoff mit verschiedenen Merkaptanen zur Umsetzung gebracht und auf diese Weise außer dem bereits bekannten Chlormethyl-äthyl-sulfid erstmals gewonnen:

[1]) B. **42**, 2282 (1909).
[2]) B. **55**, 54 (1922).
[3]) Soc. **121**, 596 (1922).
[4]) B. **63**, 3102 (1930).
[5]) H. Böhme, B. **69**, 1610 (1936).

Chlormethyl-methyl-sulfid	$ClCH_2-S-CH_3$[6])
Chlormethyl-β-chloräthyl-sulfid	$ClCH_2-S-CH_2-CH_2Cl$
Chlormethyl-n-propyl-sulfid	$ClCH_2-S-CH_2-CH_2-CH_3$
Chlormethyl-i-propyl-sulfid	$ClCH_2-S-CH(CH_3)_2$
Chlormethyl-phenyl-sulfid	$ClCH_2-S-C_6H_5$
Chlormethyl-p-chlorphenyl-sulfid	$ClCH_2-S-C_6H_4Cl$ (1,4)
Chlormethyl-benzyl-sulfid	$ClCH_2-S-CH_2-C_6H_5$

Sodann wurde die Aldehydkomponente variiert und dargestellt mit *Acetaldehyd* als Ausgangsmaterial:

α-Chloräthyl-methyl-sulfid	$CH_3-CHCl-S-CH_3$
α-Chloräthyl-äthyl-sulfid	$CH_3-CHCl-S-C_2H_5$
α-Chloräthyl-phenyl-sulfid	$CH_3-CHCl-S-C_6H_5$

mit *Benzaldehyd*:

[Phenyl-chlormethyl]-methyl-sulfid	$C_6H_5-CHCl-S-CH_3$
[Phenyl-chlormethyl]-äthyl-sulfid	$C_6H_5-CHCl-S-C_2H_5$.

Mit Propionaldehyd, Aceton und anderen Ketonen wurden hingegen lediglich die entsprechenden Merkaptale erhalten.

Schließlich konnte auch die dritte Reaktionskomponente, der Chlorwasserstoff, durch Brom- oder Jodwasserstoff ersetzt und folgende Verbindungen dargestellt werden:

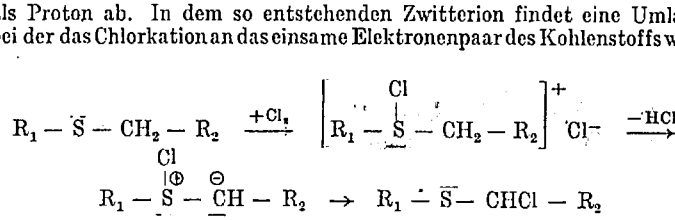
Brommethyl-methyl-sulfid	$BrCH_2-S-CH_3$
Brommethyl-äthyl-sulfid	$BrCH_2-S-C_2H_5$
Brommethyl-n-propyl-sulfid	$BrCH_2-S-C_3H_7$
Brommethyl-phenyl-sulfid	$BrCH_2-S-C_6H_5$
α-Bromäthyl-äthyl-sulfid	$CH_3-CHBr-S-C_2H_5$
α-Bromäthyl-phenyl-sulfid	$CH_3-CHBr-S-C_6H_5$
Jodmethyl-methyl-sulfid	JCH_2-S-CH_3
Jodmethyl-äthyl-sulfid	$JCH_2-S-C_2H_5$
Jodmethyl-n-propyl-sulfid	$JCH_2-S-C_3H_7$.

Der zweite der oben angeführten Darstellungswege, die Umsetzung von Thioäther mit Halogen, erwies sich als nicht so allgemein gangbar. Man mischt hierbei unter lebhaftem Rühren tiefgekühlte Lösungen von Chlor und Thioäther in Tetrachlorkohlenstoff. Dabei scheiden sich Kristalle der sogenannten „Sulfid-dihalogenide" ab, die abgesaugt werden und beim Erwärmen auf Zimmertemperatur unter Chlorwasserstoffabgabe zerfallen, wobei α-halogenierte Thioäther hinterbleiben.

Bei dieser Umsetzung dürfte sich in erster Phase das durch Spaltung des Halogenmoleküls gebildete Chlorkation mit seiner Oktettlücke an das einsame Elektronenpaar des Schwefels anlagern und das so entstehende Sulfoniumion in Ionenbeziehung zum Chlor-anion treten. Durch die induktive Wirkung des positiv geladenen Schwefelatoms dieser salzartigen Verbindung wird nun das α-ständige Kohlenstoffatom negativ induziert und spaltet bei Temperatursteigerung ein Wasserstoff-

[6]) W. Kirner, Am. Soc. 50, 2446 (1923) hat vergeblich versucht, diese Verbindung darzustellen.

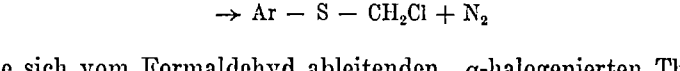
atom als Proton ab. In dem so entstehenden Zwitterion findet eine Umlagerung[7]) statt, bei der das Chlorkation an das einsame Elektronenpaar des Kohlenstoffs wandert[8]).



Wir konnten auf diesem Wege die folgenden Verbindungen darstellen:

Chlormethyl-methyl-sulfid	$ClCH_2-S-CH_3$
Monochlor-thiodiglykolsäure-dimethylester	$CH_3-OOC-CHCl-S-CH_2-COO-CH_3$
Chlormethyl-phenyl-sulfid	$ClCH_2-S-C_6H_5$
α-Chlorbenzyl-benzyl-sulfid	$C_6H_5-CHCl-S-CH_2-C_6H_5$

Schließlich wurde noch als dritte der oben genannten Darstellungsweisen die Umsetzung von Aryl-schwefelhalogeniden mit Diazomethan herangezogen. Außer dem beschriebenen Fall[4]), der Umsetzung des o-Nitrophenyl-schwefelchlorids, hat sich aber kein weiteres Beispiel für diese Reaktion finden lassen, deren Durchführung uns auch mit p-Nitrophenyl-schwefelchlorid nicht gelang. Theoretisch kann man diese Reaktion der Umsetzung von Diazomethan mit acidem Wasserstoff an die Seite stellen[9]). Wie früher an anderer Stelle auseinandergesetzt wurde[10]), sind manche Reaktionen der Aryl-schwefel-halogenide am einfachsten dadurch zu erklären, daß man eine Spaltung in Halogenkation und Sulfidanion annimmt. Unter dieser Voraussetzung wäre die Umsetzung mit Diazomethan folgendermaßen zu formulieren[11]):



Die sich vom Formaldehyd ableitenden, α-halogenierten Thioäther sind farblose, unter Luftabschluß beständige, leicht bewegliche Flüssigkeiten von charakteristisch-unangenehmem Geruch. Die Abkömmlinge des Acetaldehyds sind wesentlich unbeständiger und zerfallen innerhalb einiger Tage auch im zugeschmolzenen Rohr. Dasselbe gilt von den jodhaltigen Produkten, sowie besonders von den Derivaten des Benzaldehyds. In erster Linie scheint für diese Zersetzung die inter-

[7]) Ähnliche Umlagerung bei stickstoffhaltigen Zwitterionen haben kürzlich G. Wittig, R. Mangold u. G. Felletschin, A. **560**, 116 (1948) beschrieben.

[8]) Bei Gegenwart von Wasser werden diese „Sulfid-dihalogenide", die man auch mit „Einelektronenbindungen" formulieren kann, unter Bildung von Sulfoxyden hydrolysiert. Das beim Zerfall des Sulfoniumions auftretende Chlorkation gibt beim Übergang in das Anion zwei Oxydationsäquivalente an den sulfidischen Schwefel ab.

[9]) Vgl. B. Eistert, Ang. **54**, 99 (1941).

[10]) H. Böhme u. E. Schneider, B. **76**, 483 (1943).

[11]) Andererseits kann man aber auch eine radikalartige Spaltung der Arylschwefelhalogenide annehmen und könnte die Umsetzung dann in Parallele zur Reaktion gewisser aromatischer Disulfide setzen, die mit Diazomethan unter Zwischenschaltung einer Methylengruppe Merkaptale bilden. Vgl. z. B. A. Schönberg, Thioketone, Thioacetale und Äthylensulfide, Stuttgart 1933.

molekulare Bildung von Sulfoniumsalzen verantwortlich zu sein, worauf später noch näher eingegangen werden soll.

Sehr leicht zerfallen die α-halogenierten Thioäther bei Berührung mit Wasser. Sie gleichen hierin den entsprechenden sauerstoffhaltigen Verbindungen, den α-halogenierten Äthern, die allerdings noch ungleich schneller zerlegt werden[12]). Zerfallen die letzteren bei der Hydrolyse aber ihrer Entstehung gemäß in Halogenwasserstoff, Aldehyd und Alkohol, so scheinen bei den schwefelhaltigen Verbindungen die entsprechenden Produkte zwar in erster Phase auch zu entstehen, doch bildet sich anschließend aus Aldehyd und Merkaptan das in saurer Lösung beständige Merkaptal. Der Gesamtumsatz erfolgt also z. B. nach der Formel

$$2\,ClCH_2 - S - C_2H_5 \xrightarrow{H_2O} CH_2(SC_2H_5)_2 + CH_2O + 2\,HCl,$$

wie in vielen Fällen durch quantitative Bestimmung der Reaktionsprodukte gezeigt werden konnte.

Das gebildete Merkaptal wurde aus der Versuchslösung mit Äther ausgeschüttelt, der Halogenwasserstoff acidimetrisch oder argentometrisch nach Volhard bestimmt und der Aldehyd nach der Sulfitmethode titriert.

Es schien nun zunächst von Interesse, die Hydrolysegeschwindigkeit der einzelnen α-halogenierten Thioäther zu messen, um auf diese Weise Beziehungen zwischen dem chemischen Bau der Verbindungen und der Reaktionsfähigkeit, der in ihnen enthaltenen Kohlenstoff-Halogen-Bindung zu erhalten.

Zu diesem Zweck bedienten wir uns eines Verfahrens, das der eine von uns früher angegeben hat zur Bestimmung der Hydrolyse-Geschwindigkeit von Verbindungen, die sehr reaktionsfähige Halogenatome enthalten[12]). Man verfolgt die Hydrolyse in Dioxan-Wasser-Gemischen, wodurch nicht nur ein Ablauf der Reaktion im homogenen System erreicht wird, sondern auch eine Herabsetzung der Reaktionsgeschwindigkeit, was nicht nur im Hinblick auf die bequeme Meßbarkeit von Vorteil ist, sondern darüber hinaus eine Anpassung an die Reaktionsfähigkeit der zu prüfenden Verbindung ermöglicht. Die Zusammensetzung der Wasser-Dioxan-Mischung hat nämlich großen Einfluß auf die Hydrolysen-Geschwindigkeit, was in erster Linie auf die damit im Zusammenhang stehende Änderung der Dielektrizitätskonstanten des Mediums zurückzuführen ist[13]). Die Hydrolyse selbst läßt sich durch Bestimmung des gebildeten Halogenwasserstoffs leicht verfolgen, die in den hier untersuchten Fällen allerdings nicht mit wäßriger oder alkoholischer Lauge erfolgen kann, sondern mit der Lösung eines tertiären Amins im organischen Lösungsmittel, wobei in Anlehnung an die Aminometrie Vorländers[14]) Dimethylaminoazobenzol als Indikator verwendet wurde.

In Tab. 1 sind die Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten I. Ordnung der untersuchten Hydrolysen wiedergegeben. Für die in der ersten Spalte aufgeführten Werte ist das Reaktionsgemisch in allen Fällen 0,1-m bezogen auf den halogenierten Thioäther und 5-m bezogen auf Wasser.

[12]) H. Böhme, B. **74**, 248 (1941).
[13]) H. Böhme u. H. J. Henning, Z. Naturforschung **1**, 580 (1946).
[14]) B. **66**, 1789 (1933).

Bei diesem relativ großen Wasserüberschuß verläuft die Hydrolyse nach der I. Ordnung, wie die im praktischen Teil wiedergegebenen Konstanten zeigen. Wenn man zunächst die Chlorderivate betrachtet, so erkennt man, daß Chlormethyl-methyl-sulfid, Chlormethyl-äthyl-sulfid, Chlormethyl-n-propyl-sulfid und Chlormethyl-i-propyl-sulfid mit etwa gleicher Geschwindigkeit hydrolysiert werden. Etwa 10 mal langsamer verläuft die Reaktion bei Chlormethyl-benzyl-sulfid und etwa 200 mal langsamer bei Chlormethyl-phenyl-sulfid.

Tab. 1

Geschwindigkeitskonstanten I. Ordnung der Hydrolyse α-halogenierter Thioäther in Dioxan-Wasser-Gemischen ($t = 25°$).

	Mol Wasser auf 1 Mol Thioäther			Verhältniszahl
	50	10	2	
$CH_2Cl-S-C_6H_5$	0,000051	—	—	1
$CH_2Cl-S-CH_2-C_6H_5$	0,00088	—	—	$1{,}7 \cdot 10^1$
$CH_2Cl-S-CH_2-CH_2-CH_3$ . .	0,0085	—	—	$1{,}7 \cdot 10^2$
$CH_2Cl-S-CH(CH_3)_2$	0,010	—	—	$2{,}0 \cdot 10^2$
$CH_2Cl-S-C_2H_5$	0,011	—	—	$2{,}2 \cdot 10^2$
$CH_2Cl-S-CH_3$	0,011	0,000087	—	$2{,}2 \cdot 10^2$
$CH_2J-S-C_2H_5$	0,043	—	—	$8{,}4 \cdot 10^2$
$CH_2J-S-CH_3$	0,047	—	—	$9{,}2 \cdot 10^2$
$CH_2Br-S-C_2H_5$	0,12	—	—	$2{,}4 \cdot 10^3$
$CH_2Br-S-CH_3$	0,14	—	—	$2{,}7 \cdot 10^3$
$CH_3-CHCl-S-CH_3$	—	0,045	0,00055	$1{,}1 \cdot 10^5$
$C_6H_5-CHCl-S-CH_3$	—	—	0,078	$1{,}6 \cdot 10^7$

Etwa 10 mal schneller als die entsprechenden Chlorverbindungen reagieren α-Brommethyl-methyl-sulfid und α-Brommethyl-äthyl-sulfid. Merkwürdigerweise reagieren die Jodverbindungen langsamer als die entsprechenden Bromide und nur etwa 4 mal schneller als die Chloride. Es scheint aber, als wenn hier Komplikationen auftreten, worauf besonders die dunkelrote Farbe der Reaktionslösungen hindeutet, die sich zunächst vertieft und später wieder aufhellt.

Wesentlich schneller als die Derivate des Formaldehyds werden die des Acetaldehyds hydrolysiert. Die Reaktion verläuft bei dem bisher verwendeten Konzentrationsverhältnis mit nicht mehr meßbarer Geschwindigkeit. Es wurde daraufhin der Wasserüberschuß auf den fünften Teil herabgesetzt und mit einer Lösung gearbeitet, die wieder 0,1-molar bezogen auf die Thioäther, jedoch nur 1-molar bezogen auf Wasser war. Unter diesen Verhältnissen erfolgt die Hydrolyse des Chlormethyl-methyl-sulfids mehr als 100 mal langsamer als unter den Bedingungen der ersten Versuche. α-Chloräthyl-methyl-sulfid wird bei diesem geringen Wasserüberschuß mit meßbarer Geschwindigkeit und etwa 500 mal schneller hydrolysiert als Chlormethyl-methyl-sulfid. Noch schneller verläuft die

Reaktion beim 1-Phenyl-1-chlor-dimethyl-sulfid. Um die Reaktion meßbar zu gestalten, mußte die Konzentration des Wassers nochmals auf den fünften Teil herabgesetzt werden, α-Chloräthyl-methyl-sulfid wird unter diesen Verhältnissen etwa 80 mal langsamer hydrolysiert, als bei der 5 mal höheren Wasserkonzentration des vorerwähnten Versuches. Die Reaktion beim 1-Phenyl-1-chlor-dimethyl-sulfid mit Wasser im Verhältnis 1:2 erfolgt nun etwa 150 mal schneller als beim α-Chloräthyl-methyl-sulfid unter gleichen Bedingungen. Auch bei diesem geringen Wasserüberschuß verlaufen die Hydrolysen anscheinend nach der I. Ordnung, wie dies früher bereits bei Chlormethyl-äthyl-äther und Phosgen festgestellt wurde[12]).

Die diskutierten Ergebnisse geben einen guten Einblick in die sehr unterschiedliche Hydrolysengeschwindigkeit der dargestellten α-halogenierten Thioäther und sind ein schönes Beispiel für die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Konstitution. Kennzeichnet man, um den Vergleich vollständig zu machen, die reaktionsträgste Verbindung willkürlich mit der Reaktionsfähigkeit 1, so ordnen sich die übrigen Verbindungen in der Reihenfolge der Tab. 1 und den in der vierten Spalte aufgeführten Verhältniszahlen ein.

Von den Umsetzungen der α-halogenierten Thioäther, die bereits beschrieben wurden, haben wir in allen Fällen die Oxydation mit Phthalmonopersäure[15]) durchgeführt, da die erhaltenen Sulfone in den meisten Fällen gut kristallisieren und auch gegen Wasser sehr beständig sind[16]), so daß sie sich zur Identifizierung und Analyse gut eignen.

Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang, daß Chlormethyl-phenyl-sulfon[17]) und Chlormethyl-p-chlorphenyl-sulfon[18]) bereits früher auf anderem Wege dargestellt wurden; das letztgenannte hat sogar eine besondere Bedeutung als Kontaktinsektizid erlangt. Durch Verwendung von nur einem Mol Phthalmonopersäure auf ein Mol Sulfid kann man andererseits Sulfoxyde gewinnen; als Beispiele wurden Chlormethyl-äthyl-sulfoxyd[19]) und Chlormethyl-p-chlorphenyl-sulfoxyd dargestellt.

Bereits bekannt ist auch die Umsetzung der α-halogenierten Thioäther mit Natriummerkaptiden. Sie führt zu gemischten Merkaptalen des Formaldehyds, die insofern von Interesse sind, als man aus ihnen durch Oxydation gemischte Sulfone erhält, die das Ausgangsmaterial zur Darstellung asymmetrischer Trisulfonylmethane darstellen[20]).

Die α-halogenierten Thioäther reagieren aber auch mit den freien Merkaptanen unter lebhafter Halogenwasserstoffentwicklung[21]). Wir konnten auf diesem Wege aus Chlormethyl-äthyl-sulfid und Äthylmerkaptan Bis-äthylthio-methan, aus Chlormethyl-benzyl-sulfid und Benzylmerkaptan *Bis-benzylthio-methan* und aus Chlormethyl-äthyl-sulfid und Benzylmerkaptan *Äthylthio-benzylthio-methan* darstellen. Mit Eisessig-Was-

[15]) H. Böhme, B. 70, 379 (1937).
[16]) H. Böhme u. K. Sell, B. 81, 123 (1948).
[17]) R. Otto, J. pract. Chem. 40, 527 (1889).
[18]) Vgl. H. Stötter, Ang. A. 591, 148 (1947).
[19]) Diese Verbindung wurde bereits früher durch Einwirkung von Ozon auf Chlormethyl-äthyl-sulfid gewonnen. H. Böhme u. H. Fischer, B. 75, 1310 (1942).
[20]) H. Böhme u. R. Marx, B. 74, 1667 (1941).
[21]) Vgl. auch A. Schönberg u. Th. Stolpp, B. 63, 3102 (1932).

serstoffperoxyd ließen sich die erste und dritte Verbindung in die kristallisierten Disulfone überführen, die zweite in das kristalline Disulfoxyd.

Von Interesse ist weiter die Einwirkung von Chlormethyl-äthylsulfid auf wasserfreies Kaliumsulfhydrat.[22]) Unter Wärmeentwicklung und Chlorwasserstoffabspaltung trat dabei Bildung von Bis-äthylmerkaptomethyl-sulfid $(H_5C_2\text{-}S\text{-}CH_2)_2S$ ein, wobei als Zwischenprodukt die Bildung von Äthylmerkapto-methylmerkaptan $C_2H_5\text{-}S\text{-}CH_2\text{-}SH$ anzunehmen ist; beim Arbeiten unterhalb 0° läßt sich dieses auch isolieren. Bis-äthylmerkaptomethyl-sulfid ließ sich durch Oxydation mit Eisessig-Wasserstoffperoxyd in das bereits auf anderem Wege dargestellte Trisulfon[23]) überführen.

Äthylmerkapto-methylmerkaptan konnte in alkoholischer Lösung mit Jod zum Disulfid oxydiert und als Merkaptid mit Benzylchlorid in Äthylthio-benzylthio-methan umgewandelt werden. Das daraus mit Eisessig-Wasserstoffperoxyd gewonnene Disulfon erwies sich durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identisch mit der oben auf anderem Wege dargestellten Verbindung.

Die Tatsache, daß die α-halogenierten Thioäther mit Merkaptanen unter Bildung von Merkaptalen reagieren, und daß diese Umsetzung durch gute Kühlung hintangehalten werden kann, wie die Darstellung des Äthylmerkapto-methyl-merkaptans lehrt, gibt gleichzeitig einen Hinweis darauf, weshalb die außerordentlich variationsfähige Darstellungsweise dieser Verbindungen durch Kondensation von Aldehyden und Merkaptanen mit Halogenwasserstoffen noch nicht länger bekannt ist. Ausschlaggebend ist nämlich, daß man durch gute Kühlung die weitere Umsetzung hintanhält.

Bei den schon sehr lange bekannten analogen Sauerstoffverbindungen liegen die Verhältnisse hingegen anders. Bei ihrer Darstellung durch Kondensation von Aldehyden und Alkoholen mit Halogenwasserstoffen ist eine Kühlung überflüssig. Da aber das Halogenatom in den α-halogenierten Äthern ungleich reaktionsfähiger ist als in den Schwefelverbindungen[12]), sollte eigentlich auch hier Acetalbildung eintreten. Daß dies nicht der Fall ist, steht mit der verschiedenen Reaktionsfähigkeit der Acetale und Merkaptale Halogenwasserstoff gegenüber im Zusammenhang. Während die letzteren nicht angegriffen werden, fanden wir, daß Acetale beim Behandeln mit rauchender Salzsäure und Chlorwasserstoff zu α-halogenierten Äthern aufgespalten werden. Die Identifizierung dieser Reaktionsprodukte gelang nicht nur durch Umsetzung mit Wasser und Titration des gebildeten Halogenwasserstoffs, sondern auch durch Anlagerung an Pyridin[24]) und Überführung des gebildeten Pyridiniumsalzes in das Reineckat. Dieses erwies sich als identisch mit einem Vergleichspräparat, das durch Umsetzung von Pyridin mit einem auf dem üblichen Wege dargestellten Chlormethyl-methyl-äther gewonnen war.

In einer der Umsetzung mit Merkaptanen entsprechenden Weise setzen sich die α-halogenierten Thioäther auch mit Carbonsäuren um. Bei Verwendung von Eisessig erhält man z. B. aus Chlormethyl-äthylsulfid die Acetylverbindung des Äthylmerkapto-methyl-alkohols, $CH_3COO\text{-}CH_2\text{-}S\text{-}C_2H_5$. Die gleiche Verbindung läßt sich umständlicher auch durch Umsetzung des α-halogenierten Thioäthers mit wasserfreiem

[22]) Dargestellt nach W. P. Bloxam, Soc. **77**, 753 (1900).
[23]) E. Baumann, B. **23**, 1875 (1890).
[24]) Vgl. F. M. Litterscheid u. K. Thimme, A. **334**, 1 (1904).

Natriumacetat darstellen. Mit Phthalmonopersäure kann man daraus das zugehörige Sulfon gewinnen, aus dem man bei der Verseifung ein α-Oxysulfon erhält. Derartige Verbindungen, die auf anderem Wege schon früher dargestellt wurden[25]), sind aber nicht beständig, sondern zerfallen mit Wasser in Aldehyd und Sulfinsäure. Im untersuchten Falle verläuft die Reaktion also in folgender Weise:

$$C_2H_5-S-CH_2Cl \rightarrow C_2H_5-S-CH_2OCO-CH_3 \rightarrow$$
$$C_2H_5-SO_2-CH_2-OCO-CH_3 \rightarrow C_2H_5-SO_2-CH_2OH \rightarrow$$
$$C_2H_5-SO_2H+CH_2O.$$

Eine dritte Methode zur Darstellung der α-Acetoxythioäther ist schließlich die Umsetzung von Thioäthern mit Bleitetraacetat in Benzol[26]). Aus Dibenzyl-sulfid wurde auf diesem Wege [α-Acetoxy-benzyl]-benzyl-sulfid erhalten, das bei der Oxydation mit Phthalmonopersäure in das zugehörige kristalline Sulfon überging. Es ist wohl anzunehmen, daß diese Reaktion ähnlich verläuft wie die Umsetzung der Sulfide mit Chlor; der Acetoxyrest tritt als Pseudohalogen auf und der Mechanismus kann sowohl über Ionen wie über Radikale formuliert werden[27]). Im hydroxylhaltigen Lösungsmittel, z. B. in Eisessig, beobachteten wir andererseits die Bildung von Sulfoxyden, z. B. bei der Umsetzung von Dibenzyl-sulfid oder Methyl-phenyl-sulfid mit Bleitetraacetat.

Es gelang ferner durch Umsetzung der α-halogenierten Thioäther mit wasserfreier Flußsäure in Kupfer- bzw. Platingefäßen einen Austausch des Halogens zu erreichen und

Fluormethyl-methyl-sulfid FCH_2-S-CH_3 sowie
Fluor-methyl-äthyl-sulfid $FCH_2-S-C_2H_5$

darzustellen[28]). Mit Natriumjodid in Aceton kann man andererseits Chlor gegen Jod austauschen und kann mit Hilfe dieser bei Zimmertemperatur schnell verlaufenden Reaktion die α-jodierten Verbindungen einfacher und wohlfeiler herstellen als durch Kondensation von Aldehyd, Merkaptan und Jodwasserstoff.

[25]) Z. B. $C_6H_5-SO_2-CHOH-CH_3$ durch Anlagerung von Benzolsulfinsäure an Acetaldehyd in äther. Lösung. M. Bazlen, B. **60**, 1479 (1927).

[26]) Eine weitere Darstellungsweise durch Umsetzung von Chlormethylacetat mit Alkalimerkaptiden hat W. Kirner, Am. Soc. **50**, 2446 (1928) angegeben.

[27]) Auf wahrscheinlich gleichem Wege erhielt R. Pummerer, B. **43**, 1412 (1910) durch Einwirkung von Bleidioxyd auf Phenyl-thioglykolsäure in siedendem Eisessig unter gleichzeitiger Decarboxylierung Phenylthio-methyl-acetat.

[28]) Auf dieselbe Weise wurde auch erstmals die Darstellung von Fluormethyl-methyl-äther, Fluormethyl-äthyl-äther und α,α'-Difluor-dimethyl-äther durchgeführt. Die Dissertation von E. Fuisting, Berlin 1939, in der diese Ergebnisse niedergelegt sind, wurde aber mit allen Unterlagen durch Kriegsereignisse vernichtet. Aus Mangel an geeigneten Metallapparaturen konnten diese Versuche bisher nicht nachgearbeitet werden.

Mit *Natriumrhodanid* in Aceton gewinnt man in ähnlicher Weise *Alkylmerkapto-methyl-senföle*, von denen die Methyl-, Äthyl-, Phenyl- und Benzyl-Verbindung dargestellt wurden. Diese in guter Ausbeute zugänglichen Substanzen sind Flüssigkeiten von charakteristisch-unangenehmen Geruch und lassen sich mit Ammoniak in die zugehörigen, gut kristallisierenden Alkylmerkapto-methyl-thioharnstoffe, mit Anilin in die gleichfalls gut kristallisierenden N-Alkylmerkapto-methyl-N'-phenyl-thioharnstoffe überführen.

$$R-S-CH_2-NH-CS-NH_2 \leftarrow R-S-CH_2-NCS \rightarrow$$
$$R-S-CH_2-NH-CS-NH-C_6H_5$$

Auf weitere Umsetzungen der α-halogenierten Thioäther soll in einer späteren Arbeit eingegangen werden. Die hier und in der ersten Mitteilung beschriebenen Umsetzungen berechtigen wohl zu der Aussage, daß diese Verbindungen ein größeres Interesse verdienen, als man ihnen bisher entgegengebracht hat.

Beschreibung der Versuche[29])

Chlormethyl-methyl-sulfid.

1. In das Gemisch von 18 g *Methylmerkaptan*[30]) und 11 g *Paraformaldehyd* wurden bei −15° unter ständigem Schütteln trockener *Chlorwasserstoff* eingeleitet und darauf geachtet, daß die Temperatur des Gemisches nicht über −5° anstieg. Nach etwa 3 Stunden war die Umsetzung beendet, es hatte sich aller Paraformaldehyd gelöst und es wurde kein HCl mehr aufgenommen. Nach Zugabe von festem Calciumchlorid wurde in einem mit Capillare verschlossenen Kolben 24 Stunden stehen gelassen. Nach Zugabe von Methylenchlorid wurde abgetrennt und die Methylenchloridlösung nach erneutem Trocknen über Calciumchlorid über eine Kolonne abdestilliert. Der Rückstand wurde unter Feuchtigkeitsausschluß fraktioniert. Sdp.$_{760}$ 110—112°; Ausbeute 15,5 g (43% d. Th.).

C_2H_5SCl (96,6) Ber. S 33,20 Gef. S 32,91 (Phthalmonopers.[31]).

Wasserzersetzung. 1,7488 g Chlormethyl-methyl-sulfid wurden 10 Min. mit Wasser geschüttelt. Das ausgeschiedene Merkaptal wurde in Äther aufgenommen, der Äther dreimal mit je 10 ccm Wasser gewaschen und die wäßrige Phase im Meßkolben auf 100 ccm aufgefüllt und titriert.

	HCl	Ber. 18,11 ccm	n-KOH	Gef. 17,9
Formaldehyd (Sulfitmethode)		Ber. 9,06 ccm	n-HCl	Gef. 8,84.

Sulfon. 3,5 g *Chlormethyl-methyl-sulfid* wurden mit einer Lösung von 14,2 g *Phthalmonopersäure*[31]) in 300 ccm Äther einige Tage stehen gelassen. Nach dem Ver-

[29]) Einzelheiten sind in den Dissertationen R. Frank, Marburg 1948, E. Fuisting, Berlin 1939 und G. Lukanow, Berlin 1938 niedergelegt. Da die beiden letztgenannten mit allen Unterlagen durch Kriegsfolgen vernichtet wurden und nur die wesentlichen Versuche nachgearbeitet wurden, sind experimentelle Hinweise bei einzelnen im theoretischen Teil aufgeführten Verbindungen nicht wiedergegeben.

[30]) F. Arndt, B. 54, 2236 (1921).

[31]) H. Böhme, B. 70, 379 (1937). Hier finden sich auch Angaben über die Methode, nach der der Schwefelgehalt fast aller Sulfide maßanalytisch bestimmt wurde.

dunsten des Äthers wurde das Sulfon mit Chloroform extrahiert und mehrmals aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 56°, Ausbeute 3,2 g (69% d. Th.).

$C_2H_5O_2SCl$ (128,6) Ber. C 18,69 H 3,92
Gef. ,, 18,87 ,, 3,93.

2. 6 g *Dimethyl-sulfid* wurden in 50 ccm Tetrachlorkohlenstoff gelöst, auf −20° abgekühlt und unter lebhaftem Rühren eine auf −15° gekühlte Lösung von 7 g *Chlor* in 100 ccm Tetrachlorkohlenstoff zutropfen lassen. Die abgeschiedenen, farblosen Kristalle wurden sofort abgesaugt, mit auf −15° gekühltem CCl_4 gewaschen und in einem mit Calciumchloridrohr verschlossenen Kolben überführt. Unter Entwicklung von HCl trat bald Verflüssigung ein. Der Rückstand wurde durch Schütteln mit etwas Calciumchlorid von Spuren Feuchtigkeit befreit und über eine Kolonne fraktioniert. $Sdp._{750}$ 108—110°.

C_2H_5ClS (96,6) Ber. S 33,20 Gef. S 28,36 (Phthalmonopers.)
0,1229 g, 0,1433 g Ber. 12,73, 14,84 ccm 0,1n-$AgNO_3$
Gef. 11,2, 13,1 ,, 0,1n-$AgNO_3$.

Sulfon. 6 g Sbst. wurden mit 22,5 g Phthalmonopersäure in der o. a. Weise oxydiert. Schmp. 57° (aus Chloroform-Petroläther).

$C_2H_5O_2ClS$ (125,6) Ber. S 24,93 Cl 27,57 (Carius)
Gef. ,, 24,57 ,, 27,92.

Brommethyl-methyl-sulfid

Aus 20 g *Methylmerkaptan* und 12,5 g *Paraformaldehyd* mit HBr wurden 33 g (56% d. Th.) erhalten. $Sdp._{760}$ 131—134°.

C_2H_5BrS (141,0) Ber. S 22,73 Gef. S 22,88.
0,3670 g Ber. 26,02 ccm 0,1 n-KOH Gef. 25,90 ccm 0,1n-KOH.

Sulfon. 5,8 g Sulfid wurden mit 14,9 g *Phthalmonopersäure* in Äther oxydiert. 4,5 g Sulfon (63% d. Th.) Schmp. 38° (aus Wasser).

$C_2H_5O_2Br$ (173,0) Ber. C 13,89 H 2,91
Gef. ,, 14,30 ,, 3,29.

Brommethyl-äthyl-sulfid

Aus 31 g *Äthylmerkaptan* und 15 g *Paraformaldehyd* mit *Bromwasserstoff* wurden 33 g (44% d. Th.) erhalten. $Sdp._{45}$ 67°.

C_3H_7SBr (155,1) Ber. S 20,68 Gef. 20,39 (Phthalmonopers.)
0,4852 g, 0,1926 g Ber. 31,29, 12,42 ccm 0,1n-KOH
Gef. 31,6, 12,6 ,, 0,1n-KOH.

Sulfon. Aus 3,4 g Sulfid mit 8 g *Phthalmonopersäure* in Äther 3,1 g Sulfon (75% d. Th.). Schmp. 46° (aus Wasser).

$C_3H_7O_2SBr$ (187,1) Ber. C 19,27 H 3,77
Gef. ,, 19,67 ,, 4,09.

Chlormethyl-n-propyl-sulfid

Aus 39 g *n-Propylmerkaptan* und 15 g *Paraformaldehyd* mit *Chlorwasserstoff* wurden 41 g (66% d. Th.) erhalten. $Sdp._{60}$ 58°.

C_4H_9SCl (124,6) Ber. S 25,73 Gef. 25,37 (Phthalmonopers.).
0,2127 g, 0,2365 g Sbst. Ber. 17,10, 18,98 ccm 0,1n-KOH
Gef. 17,0, 18,8 ,, 0,1n-KOH.

Das bei der Oxydation mit *Phthalmonopersäure* erhaltene *Sulfon* kristallisierte nicht.

Chlormethyl-i-propyl-sulfid

Aus 34 g *i-Propylmerkaptan* und 13 g *Paraformaldehyd* mit *Chlorwasserstoff* wurden 40 g (72% d. Th.) erhalten. $Sdp._{42}$ 56—58°.

C_4H_9SCl (124,6) Ber. S 25,73 Gef. 25,80 (Phthalmonopers.).

0,2550 g, 0,4082 g Sbst. Ber. 20,46, 32,76 ccm 0,1n-KOH
Gef. 20,65, 32,80 „ 0,1n-KOH.

Sulfon. Aus 2,6 g *Sulfid* mit 8,2 g *Phthalmonopersäure* in Äther 2,5 g Sulfon (77% d. Th.) Schmp. 53° (aus Wasser).

$C_4H_9O_2SCl$ (156,6) Ber. C 30,68 H 5,79
Gef. „ 30,13 „ 6,00.

Chlormethyl-phenyl-sulfid

1. Aus 27,5 g *Thiophenol* und 7,5 g *Paraformaldehyd* mit *Chlorwasserstoff* wurden 20 g (50% d. Th.) erhalten. $Sdp._{12}$ 98°.

C_7H_7SCl (158,6) Ber. S 20,21 Gef. 20,12 (Phthalmonopers.).

0,2975 g Sbst. Ber. 18,76 ccm 0,1n-KOH
Gef. 18,82 „ „ „ .

Sulfon. Aus 2,5 g *Sulfid* mit 6,5 g *Phthalmonopersäure* in Äther 2,4 g Sulfon (80% d. Th.) Schmp. 52° (aus Äthanol)[17]).

$C_7H_7O_2SCl$ (190,6) Ber. C 44,10 H 3,70
Gef. „ 44,23 „ 3,73.

2. Eine Lösung von 6 g *Thioanisol* in 50 ccm CCl_4 wurde auf −25° abgekühlt und unter Feuchtigkeitsausschluß und lebhaftem Rühren tropfenweise mit einer gleich tief gekühlten Lösung von 3,5 g *Chlor* in 50 ccm CCl_4 versetzt. Die ausgeschiedenen, farblosen Kristalle wurden schnell abgesaugt, mit eiskaltem CCl_4 gewaschen und in einem mit Calciumchlorid-Rohr versehenen Kolben der Zersetzung überlassen. Der Rückstand wurde fraktioniert. $Sdp._{20}$ 113—115°.

0,1150 g, 0,1369 g Sbst. Ber. 7,24, 8,63 ccm 0,1n-$AgNO_3$
Gef. 6,5, 7,7 „ „ „ .

Sulfon. Aus 5 g *Sulfid* und 12 g *Phthalmonopersäure* in Äther. Sdp., 130°, Schmp. 53° (aus Äthanol)[17]).

Chlormethyl-p-chlorphenyl-sulfid

Aus 14,4 g *p-Chlorthiophenol* und 3 g *Paraformaldehyd* in 30 ccm Methylenchlorid mit *Chlorwasserstoff* wurden 11 g (58% d. Th.) erhalten. $Sdp._{17}$ 128—130°.

0,1984 g, 0,2079 g Sbst. Gef. 10,1, 10,4 ccm 0,1n-KOH
$C_7H_6Cl_2S$ (193,1) Ber. 10,27, 10,77 „ „ „ .

Sulfon. Aus 2,7 g *Sulfid* mit 5 g *Phthalmonopersäure* in Äther 2,4 g Sulfon (76% d. Th.), Schmp. 118° (aus Wasser).

$C_7H_6O_2SCl_2$ (225,1) Ber. C 37,35 H 2,69 Cl 31,50
Gef. „ 37,38 „ 2,94 „ 31,20 (Carius).

Die Darstellung des Sulfons gelang auch, wenn 2 g *Sulfid* in 25 ccm *Eisessig* mit 3 g 30proz. *Wasserstoffperoxyd* versetzt wurde. Nach eintägigem Stehenlassen wurde Wasser zugefügt, auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft und aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute 2,2 g (95% d. Th.), Schmp. 118°.

Chlormethyl-benzyl-sulfid

Aus 62 g *Benzylmerkaptan* und 15 g *Paraformaldehyd* mit *Chlorwasserstoff* wurden 65 g (75% d. Th.) erhalten. $Sdp._{25}$ 136—139°.

C_8H_9SCl (172,7) Ber. S 18,57 Gef. S 18,31 (Phthalmonopers.).

4,966 g Sbst. wurden in 50 ccm Wasser ½ Stunde am Rückflußkühler erhitzt. Das gebildete Merkaptal wurde mit Äther ausgeschüttelt und der Äther dreimal mit je 10 ccm Wasser gewaschen. Die vereinigten wäßrigen Schichten wurden im Meßkolben auf 100 ccm aufgefüllt.

HCl Ber. 28,76 ccm 1n-KOH Gef. 28,6 ccm 1n-KOH
Formaldehyd Ber. 14,38 „ „ -HCl Gef. 13,5 „ „ -HCl.

Merkaptal. Aus der ätherischen Lösung wurden 3,35 g Formaldehyd-dibenzylmerkaptal isoliert (Ber. 3,75 g), Schmp. 55° (aus Isopropylalkohol).

Sulfon. Aus 2,5 g *Sulfid* mit 5,3 g *Phthalmonopersäure* in Äther 2,5 g Sulfon (85% d. Th.). Schmp. 103° (aus Wasser).

$C_8H_9O_2SCl$ (204,7) Ber. Cl 17,32 S 15,66
Gef. „ 17,43 „ 15,74 (Carius).

α-Chloräthyl-methyl-sulfid

Aus 19 g *Methylmerkaptan* und 17,5 g frisch destilliertem *Acetaldehyd* mit *Chlorwasserstoff* wurden 13 g (30% d. Th.) einer farblosen, sich bald braun färbenden Flüssigkeit erhalten. $Sdp._{100}$ 51—55°.

C_3H_7SCl (110,6) Ber. S 28,99 Gef. S 28,71.
0,6009 g Sbst. Ber. 54,34 ccm 0,1n-KOH
Gef. 54,11 „ „ „ .

Sulfon. Aus 3,5 g *Sulfid* mit 12 g *Phthalmonopersäure* in Äther 2,4 g Sulfon (53% d. Th.). $Sdp._{12}$ 143—144°, Schmp. 60° (aus Chloroform-Petroläther).

$C_3H_7O_2SCl$ (142,6) Ber. C 25,26 H 4,94
Gef. „ 25,45 „ 4,57.

α-Chlor-diäthyl-sulfid

Aus 15,5 g *Äthylmerkaptan* und 11 g frisch dest. *Acetaldehyd* mit *Chlorwasserstoff*, wobei die Temperatur nicht über —15° steigen durfte, wurden 15 g (47% d. Th.) einer farblosen, sich im Verlauf einiger Tage zersetzenden Flüssigkeit erhalten. $Sdp._{24}$ 39°.

C_4H_9ClS (124,6) Ber. S 25,73 Gef. S 26,95 (Phthalmonopers.)

Sulfon. Aus 5,4 g *Sulfid* mit 18 g *Phthalmonopersäure* in Äther als farblose Flüssigkeit isoliert, $Sdp._{15}$ 118°.

$C_4H_9O_2ClS$ (156,6) Ber. S 20,47 Cl 22,64
Gef. „ 20,04 „ 23,05 (Carius).

1-Chlor-1-phenyl-dimethylsulfid

Aus 20 g *Methylmerkaptan* und 44 g frisch dest. *Benzaldehyd* mit Chlorwasserstoff wurden bei sorgfältiger Kühlung auf —15 bis —18° 32 g (45% d. Th.) eines Produktes erhalten, das nach mehrfacher fraktionierter Destillation einen Reinheitsgrad von etwa 82% hatte und daneben wahrscheinlich Benzaldehyd-dimethylmerkaptal enthielt. $Sdp._{15}$ 116—117°.

C_8H_9SCl (172,7) Ber. S 18,60 Gef. 21,67.
0,5315 g Sbst. Ber. 30,78 ccm 0,1n-KOH
Gef. 25,18 „ „ „ .

α-Chlor-dibenzyl-sulfid

Die Lösung von 8 g *Chlor* in 100 ccm CCl_4 wurde bei −18 bis −20° mit einer Lösung von 21,5 g *Dibenzyl-sulfid* in 100 ccm CCl_4 versetzt. Das nach Zersetzung der abfiltrierten Kristalle hinterbliebene Öl wurde fraktioniert. $Sdp._{0,5}$ 160°.

7,0 g Sbst. wurden mit 50 ccm Wasser kurz auf dem Wasserbad erwärmt und nach dem Erkalten mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther wurde dreimal mit je 10 ccm Wasser ausgewaschen. Die vereinigten wäßrigen Lösungen wurden filtriert und im Meßkolben auf 100 ccm aufgefüllt.

Ber. 28,1 ccm 1n-KOH Gef. 26,1 ccm 1n-KOH

Die ätherische Lösung wurde mit 40proz. Bisulfitlösung geschüttelt. Dabei schieden sich Kristalle aus, die durch Zusatz von wenig Wasser gelöst wurden. Die abgetrennte wäßrige Lösung wurde mit überschüssiger Sodalösung versetzt und erneut mit Äther ausgeschüttelt, diese Lösung über Calciumchlorid getrocknet und eingedunstet. Der Rückstand wurde mit einer alkoholischen Lösung von *p-Nitrophenylhydrazin* kurz erwärmt. Beim Erkalten schieden sich orangerote Nadeln aus. Schmp. 192—193°, im Mischschmp. mit einem aus Benzaldehyd dargestellten Vergleichspräparat keine Depression.

Die von der Bisulfitlösung abgetrennte ätherische Schicht wurde nach dem Trocknen über Kaliumcarbonat vom Äther befreit und der kristallisierte Rückstand aus Alkohol umkristallisiert, Schmp. 61°, mit *Benzaldehyd-dibenzyl-merkaptal* keine Depression.

Sulfon. Aus dem *Sulfid mit Phthalmonopersäure* in Äther, Schmp. 123° (aus 80proz. Alkohol).

$C_{14}H_{13}O_2ClS$ (280,8) Ber. S 11,31 Gef. 11,46 (Carius).

Monochlor-thiodiglykolsäure-dimethylester

Die Lösung von 9 g *Thiodiglykolsäure-dimethylester* in 100 ccm CCl_4 wurde bei −30° mit einer Lösung von 4 g *Chlor* in 50 ccm CCl_4 versetzt. Die ausgeschiedenen, farblosen Kristalle wurden mit auf −15° gekühltem Tetrachlorkohlenstoff gewaschen und anschließend in einem mit Calciumchlorid-Rohr verschlossenen Kolben zur Zersetzung auf Zimmertemperatur gebracht, $Sdp._{16}$ 146°.

$C_6H_9O_4ClS$ (212,7) Ber. S 15,07 Gef. S 14,71 (Carius).

0,1724 g, 0,1854 g Sbst. Ber. 8,11, 8,72 ccm 0,1n-$AgNO_3$
Gef. 8,3, 8,8 „ „ „ .

Sulfon. Aus 3,5 g *Sulfid* und 6,4 g *Phthalmonopersäure* in Äther. $Sdp._{0,4}$ 130 bis 135°, Schmp. 113—114° (aus Alkohol).

$C_6H_9O_6ClS$ (244,7) Ber. S 13,11 Gef. 12,97 (Carius).

Chlormethyl-äthyl-sulfoxyd. Aus 5 g *Chlormethyl-äthyl-sulfid* und 4,7 g *Phthalmonopersäure*, $Sdp._{0,2}$ 58°, bei höheren Drucken tritt Zersetzung ein.

C_3H_7OSCl (126,6) Ber. C 28,46 H 5,57 S 25,32
Gef. „ 27,99 „ 5,32 „ 25,60 (Carius).

Chlormethyl-p-chlorphenyl-sulfoxyd

1. Aus 5,6 g *Chlormethyl-p-chlorphenyl-sulfid* mit 5 g Phthalmonopersäure in Äther 5,5 g Sulfoxyd (91% d. Th.), Schmp. 80° (aus Methanol und anschließend Wasser).

$C_7H_6OSCl_2$ (209,1) Ber. C 40,21 H 2,89 Cl 33,91 S 15,33
Gef. „ 40,10 „ 3,05 „ 34,18 „ 15,73 (Carius).

2. Aus 3 g *Chlormethyl-p-chlorphenyl-sulfid* in 10 ccm Eisessig mit 2,1 g 30proz. *Wasserstoffperoxyd* 3,1 g Sulfoxyd (95% d. Th.). Schmp. 80°.

Bis-äthylthio-methan

In einem mit Rückflußkühler und Calciumchlorid-Rohr versehenen Kolben wurden 5,5 g *Chlormethyl-äthyl-sulfid* mit 3,1 g *Äthylmerkaptan* zusammengegeben. Sofort nach Zugabe des Merkaptans begann die HCl-Entwicklung, die nach 10 Min. so lebhaft wurde, daß der Kolben mit Wasser gekühlt werden mußte. Am folgenden Tag wurde das Gemisch fraktioniert. $Sdp._{760}$ 180—182°. Ausbeute 6,1 g (90% d. Th.).

Disulfon. 6,1 g Merkaptal wurden in 25 ccm Eisessig gelöst und mit 25 g 30proz. Wasserstoffperoxyd unter Kühlung versetzt. Nach eintägigem Stehenlassen wurde mit Wasser verdünnt und auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde aus Wasser sowie Alkohol umkristallisiert. Schmp. 104°, Ausbeute 5,9 g (66% d. Th.).

Bis-benzylthio-methan

Aus 3,5 g *Chlormethyl-benzyl-sulfid* und 3,0 g *Benzylmerkaptan* wurden 4,8 g (90% d. Th.) Merkaptal erhalten. Schmp. 55° (aus Isopropylalkohol).

Disulfoxyd. Aus 2 g *Merkaptal* in 10 ccm *Eisessig* wurden durch 8,5 g 30proz. *Wasserstoffperoxyd* 1,9 g Disulfoxyd (85% d. Th.) vom Schmp. 188° (aus Isopropylalkohol) erhalten.

Äthylthio-benzylthio-methan

Aus 11 g *Chlormethyl-äthyl-sulfid* und 12,4 g *Benzylmerkaptan* wurden 12 g (60% d. Th.) Merkaptal erhalten. $Sdp._{19}$ 165°.

Disulfon. Aus 2 g *Merkaptal* in 10 ccm *Eisessig* wurden durch 10 g 30proz. *Wasserstoffperoxyd* 2,1 g (80% d. Th.) Disulfon vom Schmp. 182° (aus Isopropylalkohol) erhalten.

$C_{10}H_{14}O_4S_2$ (262,3) Ber. C 45,78 H 5,38
Gef. „ 45,75 „ 5,27.

Bis-äthylmerkaptomethyl-sulfid

20,5 g wasserfreies *Kaliumsulfhydrat*[22]) wurden ätherfeucht in einen gewogenen Rundkolben gegeben und der Äther durch Evakuieren im Exsikkator entfernt. Anschließend wurde der Kolben mit Rückflußkühler und $CaCl_2$-Rohr versehen und durch einen Tropftrichter langsam 30 g *Chlormethyl-äthyl-sulfid* zugegeben. Die Temperatur stieg dabei langsam an, erreichte bald 30—40° und stieg weiter bis auf 80°, wobei sich lebhaft HCl entwickelte. Sobald die Reaktion nachließ, wurde noch kurze Zeit im Ölbad auf 130° erwärmt, bis keine HCl-Entwicklung mehr wahrzunehmen war. Nach dem Erkalten wurde mit Methylenchlorid versetzt, abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand fraktioniert. $Sdp._{17}$ 135°, Ausbeute 7,5 g (30% d. Th.).

$C_6H_{14}S_3$ (182,4) Ber. S 52,74 Gef. S 52,18 (Phthalmonopers.).

Trisulfon. 2 g Bis-äthylmerkaptomethyl-sulfid wurden in 12 ccm Eisessig gelöst, mit 15 ccm 30proz. Wasserstoffperoxyd versetzt und nach eintägigem Stehenlassen wie üblich aufgearbeitet. Ausbeute 2,1 g (69% d. Th.), farblose Nadeln, Schmp. 148° (aus Wasser oder Isopropylalkohol), entspricht den Angaben des Schrifttums[23]).

Äthylmerkapto-methylmerkaptan

Wie beim vorangehenden Versuch wurden 13 g *Kaliumsulfhydrat*[22]) ätherfeucht in einen gewogenen Rundkolben gegeben und das Lösungsmittel durch Evakuieren

im Exsikkator entfernt. Sodann wurden unter mechanischem Rühren und Kühlung auf etwa −4° 22 g *Chlormethyl-äthyl-sulfid* zugetropft. Der Ansatz wurde nach vollendeter Zugabe noch weitere 7 Stunden gerührt und darauf geachtet, daß die Temperatur 0° nicht überstieg. Anschließend wurde das Ganze mit Methylenchlorid versetzt und abfiltriert. Die Lösung wurde i. V. unterhalb 10° eingedunstet und das hinterbleibende Öl über eine Kolonne fraktioniert. Sdp.$_{16}$ 54—56°, farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit von charakteristischem Merkaptangeruch. Ausbeute 13 g (60% d. Th.).

Die Gehaltsbestimmung erfolgte durch jodometrische Titration:

0,1770 g Sbst. 16,3 ccm 0,1n-Jod
$C_3H_8S_2$ (108,2) Ber. 16,36 „ „ „ .

Als Nachlauf wurden 2 g einer Substanz vom Sdp.$_{20}$ 138—140° erhalten. Es handelt sich dabei um *Bis-äthylmerkaptomethyl-sulfid*, wie sich durch Überführung in das o. a. Trisulfon vom Schmp. 148° nachweisen ließ.

Äthylthio-benzylthio-methan

Eine Lösung von 0,7 g *Natrium* in 25 ccm *Methanol* wurde mit 3 g *Äthylmerkaptomethylmerkaptan* und anschließend mit 3 g *Benzylchlorid* versetzt. Das Gemisch erwärmte sich auf etwa 60° und es schied sich Natriumchlorid aus. Unter gelegentlichem Umschütteln wurde 16 Stunden stehen gelassen, sodann abfiltriert und mit Methanol nachgewaschen. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels auf dem Wasserbad wurde der hinterbliebene ölige Rückstand fraktioniert. Sdp.$_{12}$ 155°, Ausbeute 3,0 g (55% d. Th.).

Disulfon. Aus 2 g Merkaptal in 10 ccm Eisessig wurde mit 15 g 30proz. H_2O_2 1,9 g (72% d. Th.) vom Schmp. 182° (aus Methanol) erhalten, die mit dem auf anderem Wege erhaltenem *Benzylsulfonyl-methylsulfonyl-methan* keine Depression gaben.

Chlormethyl-methyl-äther

20 g frisch destilliertes *Methylal* (Sdp.$_{760}$ 43°) wurden mit 10 ccm rauchender *Salzsäure* versetzt und trockener *Chlorwasserstoff* bis zur Sättigung eingeleitet, wobei die Temperatur nicht über 30° stieg. Das Gemisch wurde mit *Calciumchlorid* versetzt und blieb 2 Stunden lang in einem mit Kapillare verschlossenem Kolben stehen. Die ätherische Schicht wurde abgetrennt und destilliert. Sdp.$_{760}$ 58—59°, Ausbeute 8,8 g (42% d. Th.).

C_2H_5OCl (80,5) Ber. 24,52 ccm 0,1n-KOH
0,1974 g Sbst. Gef. 21,9 „ „ „ .

Methoxy-methyl-pyridinium-chlorid[24])

6 g des oben dargestellten *Chlormethyl-methyläthers* wurden in 10 ccm trockenem Äther gelöst und unter Kühlung unter der Wasserleitung mit 6 g trockenem *Pyridin* tropfenweise versetzt. Die ausfallende Kristallmasse wurde auf einer Glasfilternutsche abgesaugt, mit abs. Äther gewaschen und anschließend im evakuierten Exsikkator über Phosphorpentoxyd getrocknet.

Reineckat. 6 g *Pyridiniumsalz* wurden in 100 ccm Wasser gelöst, mit Salzsäure schwach angesäuert und tropfenweise mit einer schwach essigsauren, kalt gesättigten Lösung von *Reineckesalz* versetzt. Es fiel sofort ein rot gefärbter Niederschlag aus, der abgesaugt und nach dem Trocknen i. V. aus Aceton umkristallisiert wurde. Rote Blättchen, Schmp. 160° (Zers.).

$C_{11}H_{16}ON_7S_4Cr$ (442,5) Ber. Cr 11,75 SCN 52,50
Gef. „ 11,56 „ 52,67.

[32]) H. Böhme, Org. Syntheses, 20, 70 (1940).

In ganz entsprechender Weise wurde aus einem durch Kondensation von *Formaldehyd, Methylalkohol* und *Chlorwasserstoff* erhaltenen *Chlormethyl-methyl-äther* das *Pyridiniumsalz* dargestellt und in das *Reineckat* überführt. Es wurden Kristalle von ähnlichem Aussehen erhalten, die gleichfalls bei 160° (Zers.) schmolzen.

Gef. Cr 11,91 SCN 52,18.

Acetoxymethyl-äthyl-sulfid

1. 22 g *Chlormethyl-äthyl-sulfid* wurden mit 14 g über Phosphorpentoxyd dest. Eisessig drei Stunden in einem mit Rückflußkühler und $CaCl_2$-Rohr verschlossenen Kolben zum Sieden erhitzt, wobei sich HCl entwickelte. Das Reaktionsprodukt wurde anschließend fraktioniert. $Sdp._{19}$ 66—67°. Ausbeute 13 g (48% d. Th.).

$C_5H_{10}O_2S$ (134,2) Ber. S 23,89 Gef. 23,76 (Carius).

0,1074 g Sbst. Ber. 8,00 ccm 0,1n-KOH
Gef. 8,19 „ „ „ .

Sulfon. 12 g *Sulfid* wurden in 300 ccm trockenem Benzol gelöst und unter Kühlung mit 40 g fester, fein gepulverter *Phthalmonopersäure*[32]) versetzt. Unter gelegentlichem Umschütteln blieb der Ansatz drei Tage stehen. Das Benzol wurde i. V. verdampft und das hinterbleibende zäh flüssige Öl fraktioniert. $Sdp._{0.7}$ 107°, $Sdp._{18}$ 148—150°, Ausbeute 7,5 g (50% d. Th.).

$C_5H_{10}O_4S$ (166,2) Ber. C 36,13 H 6,07 S 19,29
Gef. „ 37,59 „ 5,91 „ 18,11 (Carius).

Zur Verseifung wurden 0,2219 g mit 30 ccm n/10-alkohol. Kalilauge 2 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt und die überschüssige Lauge gegen Phenolphthalein zurücktitriert.

Ber. für 2 Äquiv. 26,70 ccm Gef. 23,7 ccm n/10-KOH.

Bei einem 2. Versuch wurden 0,2354 g 4 Stunden erhitzt.

Ber. 28,33 ccm Gef. 25,3 ccm n/10-KOH.

2. 10 g *Chlormethyl-äthyl-sulfid* und 10 g wasserfreies Natriumacetat wurden zunächst 6 Stunden auf 150° erhitzt und anschließend noch eine halbe Stunde auf 180°. Es wurde mit abs. Äther aufgenommen, filtriert, das Lösungsmittel abdestilliert und fraktioniert. $Sdp._{16}$ 65—67°.

0,2380 g Sbst. Ber. 17,73 ccm 0,1n-NaOH
Gef. 16,6 „ „ „ .

α-Acetoxy-dibenzyl-sulfid

2,1 g *Dibenzyl-sulfid* in 60 ccm Benzol blieben mit 4,4 g *Blei-(IV)-acetat* einen Tag stehen. Es wurde vom ausgeschiedenen Blei-(II)-acetat abfiltriert, das Lösungsmittel i. V. abdestilliert und der Rückstand fraktioniert. $Sdp._{1.5}$ 179°, $Sdp._{0.4}$ 156°.

$C_{16}H_{16}O_2S$ (272,4) Ber. C 70,54 H 5,92 S 11,77
Gef. „ 69,64 „ 5,85 „ 11,40 (Carius).

Sulfon. Durch Oxydation des *Sulfids* mit *Phthalmonopersäure* in Äther, Schmp. 111° (aus Benzol-Petroläther).

$C_{16}H_{16}O_4S$ (304,4) Ber. S 10,53 Gef. S 10,67 (Carius).

Dibenzyl-sulfoxyd. 2,1 g *Dibenzylsulfid* in 60 ccm Eisessig wurden portionsweise mit 4,4 g *Blei-(IV)-acetat* versetzt, wobei leichte Erwärmung zu beobachten war. Nach eintägigem Stehenlassen wurde das Lösungsmittel i. V. abdestilliert, der Rückstand mit Benzol extrahiert und vom ungelösten Blei-(II)-acetat abfiltriert. Die beim Abdestillieren des Benzols hinterbleibende Kristallmasse wurde aus Wasser umkristallisiert, Schmp. 133°, im Mischschmp. mit Dibenzyl-sulfoxyd keine Depression.

Methyl-phenyl-sulfoxyd. 2 g *Methyl-phenyl-sulfid* in 60 ccm Eisessig wurden mit 8 g *Blei-(IV)-acetat* versetzt und wie o. a. behandelt. Farblose Flüssigkeit[33]), $Sdp._{14}$ 139—140°.

C_7H_8OS (140,2) Ber. S 22,87 Gef. 23,10 (Phthalmonopers.).

In Benzollösung ist keine Einwirkung von Blei-(IV)-acetat auf Methyl-phenyl-sulfid wahrzunehmen.

Sulfon. Aus 0,5 g *Sulfoxyd* mit 1 g *Phthalmonopersäure* in Äther wurden Kristalle vom Schmp. 88° (aus Wasser) erhalten, die mit *Methyl-phenyl-sulfon* keine Schmelzpunktsdepression gaben.

Jodmethyl-methyl-sulfid. 9,6 g *Chlormethyl-methyl-sulfid* wurden in 10 ccm gereinigtem *Aceton*[34]) gelöst und portionsweise zu einer Lösung von 15 g *Natriumjodid* in 100 ccm *Aceton* zugesetzt. Unter Ausscheidung von Natriumchlorid färbte sich die Lösung bald rötlichbraun. Nach 4 Stunden wurde abfiltriert, das Lösungsmittel i. V. verdampft und der gefärbte Rückstand i. V. über wenig Quecksilber destilliert. $Sdp._{33}$ 72°, gelblich gefärbte und wenig beständige Flüssigkeit, Ausbeute 11 g (58% d. Th.).

C_2H_5SJ (188,0) Ber. S 17,05 Gef. S 16,62.

0,2821 g Sbst. Ber. 15,00 ccm n/10-KOH
Gef. 14,6 „ „ „ .

Sulfon. Aus 4,5 g *Sulfid* mit 9,0 g *Phthalmonopersäure* in Äther 3,1 g (59% d. Th.) farblose Nadeln, Schmp. 85° (aus Wasser). Löslich in Wasser zu 2,2%.

$C_2H_5O_2SJ$ (220,0) Ber. C 10,94 H 2,29
Gef. „ 11,28 „ 2,34.

Jodmethyl-äthyl-sulfid. Aus 11 g *Chlormethyl-äthyl-sulfid* mit 15 g *Natriumjodid* in *Aceton*[34]). Leicht gelb gefärbte Flüssigkeit, die sich bald unter Rotfärbung zersetzt. $Sdp._{40}$ 74°, Ausbeute 8 g (40% d. Th.).

C_3H_7SJ (202,1) Ber. S 15,86 Gef. S 16,49 (Phthalmonopers.).

Sulfon. Aus 4 g *Sulfid* mit 8 g *Phthalmonopersäure* in Äther 2,9 g (62% d. Th.) farblose Nadeln, Schmp. 60° (aus Wasser), löslich in Wasser zu 2,5%.

$C_3H_7O_2SJ$ (234,1) Ber. C 15,40 H 3,01
Gef. „ 15,42 „ 3,04.

Äthylmerkapto-methyl-senföl

11 g *Chlormethyl-äthyl-sulfid* wurden zu einer Lösung von 8,1 g wasserfreiem *Natriumrhodanid* in 100 ccm wasserfreiem *Aceton*[34]) gegeben und das Ganze unter öfterem Schütteln 3 Stunden lang stehen gelassen. Nach dem Absaugen des abgeschiedenen Natriumchlorids wurde das Lösungsmittel i. V. abdestilliert und das zurückbleibende Öl fraktioniert. $Sdp._{20}$ 106°, farblose Flüssigkeit von unangenehm reizendem Geruch, Ausbeute 10 g (75% d. Th.).

$C_4H_7NS_2$ (133,2) Ber. N 10,51 Gef. N 10,28 (Kjeldahl).

Äthylmerkapto-methyl-thioharnstoff. 5 g des Senföls wurden mit 6 g 25proz. Ammoniak geschüttelt. Nach einigen Minuten erwärmte sich das Ganze auf 50—60° und erstarrte plötzlich. Es wurde auf Ton abgepreßt und aus Benzol umkristallisiert. Farblose Blättchen, Schmp. 76°, bei längerer Aufbewahrung nicht beständig.

$C_4H_{10}N_2S_2$ (150,3) Ber. C 31,97 H 6,70
Gef. „ 32,14 „ 6,85.

[33]) Vgl. Th. v. Hove, C. 27, I, 1821.
[34]) J. B. Conant u. W. R. Kirner, Am. Soc. 46, 245 (1924).

N-äthylmerkaptomethyl-N'-phenyl-thioharnstoff. 5 g Senföl wurden in 10 ccm wasserfreiem *Äther* gelöst und mit der Lösung von 3,5 g *Anilin* in 5 ccm abs. *Äther* vermischt. Nach gelindem Erwärmen begann der Äther zu sieden, es schieden sich farblose Kristalle ab, die aus Benzol umkristallisiert wurden. Farblose Schuppen, Schmp. 118°, Ausbeute 8,2 g (97% d. Th.).

$C_{10}H_{14}N_2S_2$ (226,4) Ber. N 12,38 Gef. N 12,35 (Dumas).

Benzylmerkapto-methyl-senföl. Aus 19 g *Chlormethyl-benzyl-sulfid* und 12 g *Natriumrhodanid* in *Aceton*[31]) wurden 14 g (66% d. Th.) erhalten. $Sdp._{20}$ 180°.

Thioharnstoff. Aus 4 g *Senföl* und 4 g 25proz. *Ammoniak* 3,9 g (90% d. Th.). Farblose Blättchen, Schmp. 105° (aus Benzol), bei längerer Aufbewahrung nicht beständig.

$C_9H_{12}N_2S_2$ (212,3) Ber. C 50,92 H 5,69
Gef. „ 51,22 „ 5,72.

Kinetische Messungen

Die Halogenverbindungen wurden kurz vor den Messungen unter Feuchtigkeitsausschluß fraktioniert. *Dioxan* wurde nach den Angaben von E. Eigenberger[35]) und R. Leimu[36]), *Aceton* nach J. B. Conant und W. R. Kirner[34]) gereinigt. Die zur Bestimmung der Hydrolysegeschwindigkeit verwendeten Lösungen waren in allen Fällen 0,1-m bezogen auf den halogenierten Thioäther. Im 30 ccm Meßkolben wurden jeweils 0,003 Mole Thioäther eingewogen, in vorgewärmtem Dioxan gelöst, mit der berechneten Menge einer Wasser-Dioxan-Lösung versetzt und mit Dioxan zur Marke aufgefüllt. Die Lösungen blieben im Schliffkolben im Thermostaten (25° ± 0,1°), von Zeit zu Zeit wurden jeweils 5 ccm entnommen, die nach Zusatz von 1—2 Tropfen einer 0,1proz. Lösung von *Dimethylamino-azobenzol* in Aceton sofort mit n/10-*Tribenzylamin-Aceton-Lösung* titriert wurden. Der Umschlag des Indikators ist bei Versuchen mit geringen Wasserzusätzen sehr deutlich. Bei höheren Wassergehalten (50 Mol) empfiehlt es sich, mit einer Vergleichslösung zu arbeiten. Bei ungünstigem Licht wurde eine Tageslichtlampe verwendet.

Die Berechnung der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten erfolgte nach der Formel $K_I = \frac{\log c_a - \log c_t}{0{,}4343 \cdot t}$.

Als Anfangswert wurde für die Berechnung der Konstanten der erste Meßwert benutzt. In den Tabellen 2—5 sind Beispiele gegeben, um neben der Anlage der Versuche zu zeigen, daß die erhaltenen Werte von befriedigender Konstanz sind[37]).

Tab. 2. *Brommethyl-methyl-sulfid/25°*

0,4232 g Sbst., 2,7 g Wasser in Dioxan zu 30 ccm gelöst, Sbst. 0,1 molar, Wasser 5 molar.

Min.	ccm n/10-Amin	k_I
1,5	1,10	—
3,0	1,75	0,121
4,0	2,20	0,132
8,0	3,50	0,147
13,0	4,25	0,143
∞ (Gef.)	5,00	—

k_I (im Mittel) 0,14.

[35]) J. prakt. Chem. **130**, 78 (1931).
[36]) B. **70**, 1040 (1931).
[37]) In Tab. 1 sind Mittelwerte aus jeweils zwei Ansätzen aufgeführt.

Tab. 3. *Chlormethyl-phenyl-sulfid*/25°

0,4768 g Sbst., 2,7 g Wasser in Dioxan zu 30 ccm gelöst. Sbst. 0,1 molar, Wasser 5 molar.

Min.	ccm 0,1n-Amin	k_I
893	0,32	—
2294	0,61	0,0000456
3743	0,95	0,0000506
5286	1,29	0,0000527
6648	1,62	0,0000564
∞ (Ber.)	5,01	—

k_I (im Mittel) 0,000051

Tab. 4. *Chlormethyl-methyl-sulfid*/25°

0,2941 g Sbst., 0,54 g Wasser in Dioxan zu 30 ccm gelöst. Sbst. 0,1 molar, Wasser 1 molar.

Min.	ccm 0,1n-Amin	k_I
1365	0,35	—
2859	0,90	0,0000822
4500	1,55	0,0000927
5795	1,95	0,0000924
7165	2,24	0,0000872
∞ (Ber.)	5,11	—

k_I (im Mittel) 0,000089

Tab. 5. *1-Chlor-1-phenyl-dimethyl-sulfid*/25°

0,518 g Sbst., 0,108 g Wasser in Dioxan zu 30 ccm gelöst. Sbst. 0,1 molar, Wasser 0,2 molar.

Min.	ccm 0,1n-Amin	k_I
8,5	2,75	—
13,0	3,42	0,0746
21,0	4,31	0,0872
25,5	4,56	0,0865
32,5	4,75	0,0793
∞ (Gef.)	5,10	—

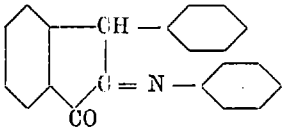
k_I (im Mittel) 0,082

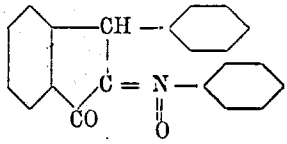
Autoxydationserscheinungen VI

Von *P. Pfeiffer, W. Jenning* und *H. Stöcker*[1])

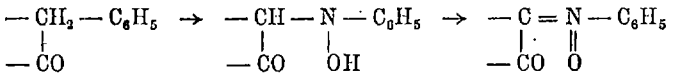
[Eingelaufen am 27. September 1948]

In der ersten Arbeit über Autoxydationserscheinungen haben Pfeiffer und de Waal mitgeteilt, daß sich bei der Darstellung des blauvioletten Anils des Phenylindandions (I) aus Phenylindanon und Nitrosobenzol

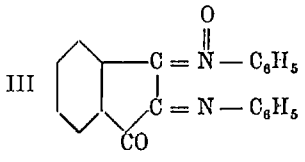
I 

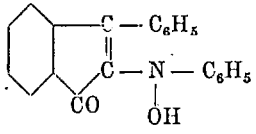
II 

als Nebenprodukt eine zitronengelbe Verbindung bildet, die um ein Sauerstoffatom reicher als der Anilkörper ist. Dieses Aniloxyd gibt bei 223° eine purpurrote Schmelze und löst sich in konz. Schwefelsäure mit rotstichiger, tief violetter Farbe. Berücksichtigt man, daß bei der Einwirkung von Nitrosobenzol auf Ketone in vielen Fällen statt der erwarteten Anile die sauerstoffreicheren Nitrone entstehen, indem sich primär ein Additionsprodukt bildet, daß dann sekundär durch ein zweites Molekül Nitrosobenzol oder durch den Luftsauerstoff dehydriert wird[2]),



so könnte man unserer gelben Verbindung die Formel II geben. Mit dieser Formel würde gut übereinstimmen, daß nach Pfeiffer und Milz[3]) Indanon und Nitrosobenzol das Nitron III geben, dessen Konstitutionsformel einwandfrei feststeht. Die Tatsache, daß sich die gelbe

III 

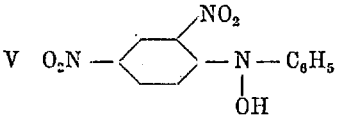
IV 

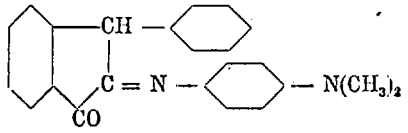
[1]) Bisherige Arbeiten: P. Pfeiffer u. H. de Waal, A. **529**, 185 (1935); P. Pfeiffer u. E. Milz, J. pr. (N. F.) **150**, 133 (1938); B. **71**, 272 (1938); P. Pfeiffer u. H. Roos, J. pr. (N. F.) **159**, 13 (1941); P. Pfeiffer u. E. Jaensch, J. pr. (N. F.) **159**, 241 (1941).

[2]) Schönherr u. Michaelis, Soc. **1937**, 627; Bergmann, Soc. **1937**, 1628.

[3]) l. c.

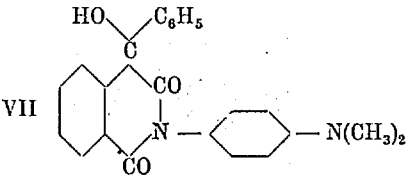
Verbindung in konz. Schwefelsäure mit tief violetter Farbe löst, könnte darauf beruhen, daß aus ihr durch tautomere Umlagerung der Hydroxylaminokörper IV entsteht, der ein violettes Sulfat bildet, in Analogie mit dem Verhalten der orangefarbenen Verbindung V, die sich nach Wieland und Gambarjan[4]) in konz. Schwefelsäure mit violetter Farbe löst

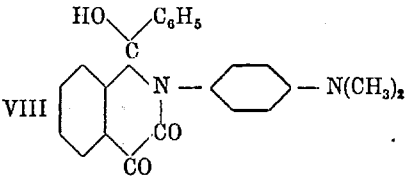




Immerhin bedarf unsere Formulierung des gelben Nebenproduktes noch der eingehenden Nachprüfung.

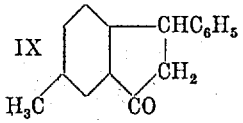
Die erste Mitteilung enthält ferner Angaben über das blauviolette Dimethylaminoanil VI, welches in Lösung durch den Luftsauerstoff

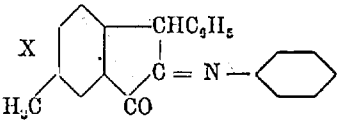


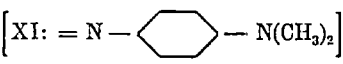


unter Aufnahme von 2 Sauerstoffatomen zu einem orangefarbenen Isochinolinderivat oxydiert wird. Diesem Autoxydationsprodukt haben Pfeiffer und de Waal die Formel VII gegeben, die später von Schönherr und Michaelis[5]) zur Formel VIII abgeändert wurde. Pfeiffer und Jaensch[6]) konnten auf Grund ihrer Versuche die neue Formulierung bestätigen.

Die nächsten Versuche betrafen die Frage, ob Substitutionen in den Benzolkernen der Anile die Autoxydationen wesentlich beeinflussen. Pfeiffer und Roos[7]) stellten daher das methylierte Indanon IX dar

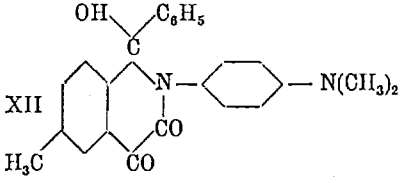




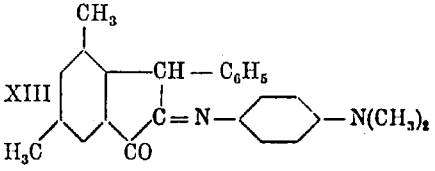


[4]) B. **39**, 3041 (1906).
[5]) Soc. **1937**, 109.
[6]) l. c.
[7]) l. c.

und ließen darauf Nitrosokörper einwirken. Aus dem methylierten Indanon entstand mit Nitrosobenzol alsHauptprodukt das normale AnilX (dunkelviolette Nadeln) und als Nebenprodukt wieder eine gelbe, um ein Sauerstoffatom reichere Verbindung, die in ihren Eigenschaften ganz dem gelben Nebenprodukt aus Phenylindanon und Nitrosobenzol entspricht, also wohl ebenfalls ein Nitron ist. Das Dimethylaminoanil XI der Methylreihe zeichnet sich wieder durch die große Leichtigkeit aus, durch die es in Lösung durch den Luftsauerstoff oxydiert wird. Aus dem fast schwarzen Dimethylaminoanil entsteht so der orangegelbe Isochinolinkörper XII.

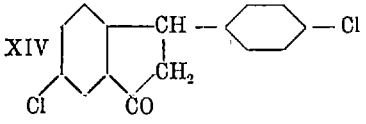


XII

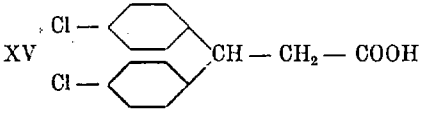


XIII

Die methoxylhaltigen Verbindungen schließen sich in ihrem Verhalten ganz den entsprechenden Verbindungen aus Phenylindanon und Methylphenylindanon an, dagegen weicht das dimethylierte Phenylindanon bei der Reaktion mit Nitrosobenzol und Dimethylaminonitrosobenzol von den übrigen Phenylindanonen ab. Zwar entstehen auch hier mit Nitrosobenzol nebeneinander zwei Kondensationsprodukte, ein „normales" violettes und ein gelbes; das gelbe Produkt ist aber in diesem Falle *isomer* mit dem violetten, also nicht sauerstoffreicher als dieses. Über die Ursache dieser Isomerie können wir noch nichts Bestimmtes aussagen. Auch mit Dimethylamino-nitrosobenzol werden zwei Verbindungen erhalten, eine normal zusammengesetzte, tieffarbene von der Formel XIII und eine orangerote, die ein Sauerstoffatom mehr enthält; die Konstitution der letzteren Verbindung ist noch unbekannt.



XIV



XV

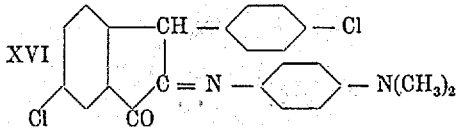
Wir untersuchten nun das chlorhaltige Indanon XIV, das sich leicht aus dem Chlorid der p,p'-Dichlordiphenylpropionsäure XV mit Aluminiumchlorid in Schwefelkohlenstoff darstellen läßt. Nimmt man statt Schwefelkohlenstoff als Lösungsmittel Benzol, so bildet sich anstelle des Indanonkörpers das Dichlordiphenyl-propiophenon.

Die p,p'-Dichlordiphenylpropionsäure wird durch Anlagerung von Chlorbenzol an p-Chlorzimtsäure bei Gegenwart von Aluminiumchlorid

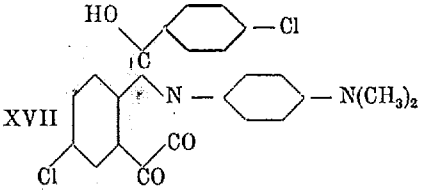
erhalten. Sie entsteht aber auch, wie Fuson, Kozacik und Eaton[8]) gefunden haben, aus o-Chlorzimtsäure und Chlorbenzol. Wir können diesen Befund der amerikanischen Chemiker durchaus bestätigen.

Bei der Kondensation des Dichlorphenylindanons XIV mit p-Nitrosodimethylanilin entsteht in glatter Reaktion der in schwarzen Nadeln kristallisierende Anilkörper XVI, der im festen Zustand luftbeständig ist, in alkohol. Lösung aber schnell Sauerstoff aufnimmt und in das rote Isochinolinderivat XVII übergeht.

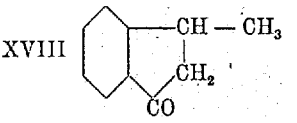
XVI



XVII



XVIII



Zusammenfassend können wir also sagen, daß die Substituenten die Autoxydationserscheinungen nur unwesentlich beeinflussen.

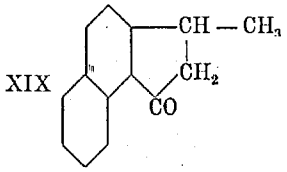
Um festzustellen, inwieweit der Ersatz der Phenylgruppe in den bisher beschriebenen Verbindungen durch den *Methylrest* die Autoxydationserscheinungen beeinflußt, stellten wir das schon bekannte Methylindanon XVIII dar, welches ein schwach gelb gefärbtes Öl von pfefferminzartigem Geruch bildet, und ließen auf dieses zunächst Nitrosobenzol einwirken. Wie die rotviolette Farbe der Reaktionslösung zeigt, entsteht auch hier ein normal zusammengesetztes Kondensationsprodukt, das sich aber wegen seiner schlechten Kristallisationsfähigkeit nicht isolieren ließ. Außerdem aber bilden sich in diesem Falle *zwei* gelbe „Nebenprodukte", die beide ein Sauerstoffatom mehr als das normale Anil enthalten, also isomer zueinander sind. Die eine dieser beiden Verbindungen (Schmp. 225°) gibt mit konz. Schwefelsäure eine dunkel rotviolette Halochromie, entspricht also in ihrem Verhalten den gelben Produkten, die aus Phenylindanon und Methylphenylindanon mit Nitrosobenzol erhalten wurden. Vielleicht liegt auch hier ein Nitron vor. Die isomere gelbe Verbindung, die bei 167° schmilzt und sich in konz. Schwefelsäure mit oranger Farbe löst, gehört einem neuen Typus oxydierter Anile an.

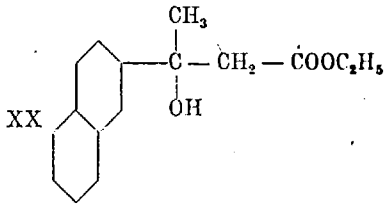
Unsere Versuche, aus dem Methylindanon ein Kondensationsprodukt mit Dimethylaminonitrosobenzol zu isolieren, sind gescheitert. Bei längerem Stehen der

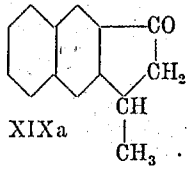
[8]) Am. Soc. 55, 3802 (1933).

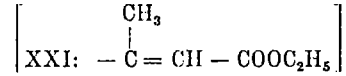
alkalischen Lösung von Methylindanon und Nitrosodimethyianilin scheiden sich braune Kristalle ab, die nach Schmp. (235°) und Analyse Tetramethyldiamino-azoxybenzol sind.

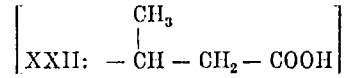
Uns interessierte dann noch das Verhalten eines Indanons mit einem *Naphthalinkern* gegen Nitrosokörper. Als solchen wählten wir das 3-Methyl-6,7-benzo-indanon (XIX).











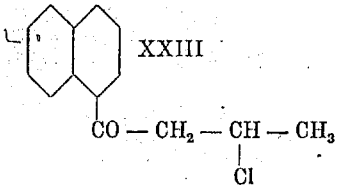
Zur Darstellung dieser Verbindung verfuhren wir im wesentlichen nach den Angaben von Banchetti[9]), der aber den von ihm beschriebenen Indanonkörper unrichtig formuliert hat. Man geht zur Darstellung des Methyl-benzo-indanons vom β-(β-Naphthyl-)β-oxybuttersäureester XX aus, der bei der Vakuumdestillation quantitativ in den Naphthylcrotonsäureester XXI übergehen soll; das ist jedoch nicht der Fall. Man muß den Rohester mit Phosphoroxychlorid behandeln, um die Wasserabspaltung zu vollenden. Bei der Verseifung des Esters entsteht die β- (β-Naphthyl-) crotonsäure, die bei der Reduktion mit Natriumamalgam in die β- (β-Naphthyl-) buttersäure (XXII) übergeht. Den Ringschluß zum Indanon erreicht Banchetti durch Einwirkung von Aluminiumchlorid auf das Chlorid der Säure; wir erwärmten die Säure mit sirupöser Phosphorsäure und kamen so zum gleichen Indanonkörper, dem entweder die Formel XIX oder XIXa zukommt, je nachdem ob der Ringschluß nach der α- oder β-Stellung des Naphthalinrings erfolgt. Banchetti glaubte eine Verbindung der Formel XIXa vor sich zu haben. Er stützte sich dabei auf eine Angabe von Mayer und Müller[10]), welche ein Indanon vom Schmp. 99° beschrieben haben, dem sie die Formel XIX geben. Mayer und Müller stellten ihre Verbindung aus dem vermeintlichen α-Naphthylderivat XXIII dar, bewiesen aber nicht, daß sie wirklich ein α-Derivat in den Händen hatten. Um nun die wahre Konstitution der Banchettischen Verbindung festzustellen, bauten wir sie mit rauchender Salpetersäure ab. Wir erhielten so die *Benzol*-1, 2, 3, 4-*tetracarbonsäure* (Mellophansäure), womit bewiesen ist, daß das Banchettische Indanon die Konstitutionsformel XIX und nicht XIXa besitzt. Das Mayer-Müllersche chlorhaltige Keton, das übrigens nicht gereinigt werden konnte und auch nicht analysiert wurde, muß also als wesentlichen Bestandteil ein β-Naphthalinderivat enthalten.

Das Methylbenzoindanon läßt sich leicht mit Nitrosobenzol kondensieren. Es entsteht ein Produkt, das um ein Sauerstoffatom reicher als das normale Anil ist. Es bildet gelbe Kristalle und löst sich in konz.

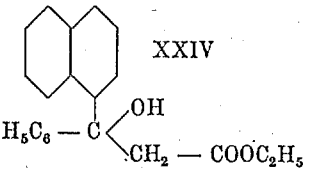
[9]) Gazz. **69**, 398, 809 (1939).
[10]) B. **60**, 2282 (1927).

Schwefelsäure farblos auf, gehört also wohl nicht in die Reihe der bisher beschriebenen Aniloxyde.

In einer letzten Versuchsreihe versuchten wir ein Indanon mit einem Naphthalin- und einem Benzolkern darzustellen. Wir nahmen als Ausgangsmaterial α-Naphthyl-phenylketon und kondensierten dieses Keton nach dem Vorgang von de Fazi[11]) mit Bromessigsäureester und Zink und erhielten so den Oxyester XXIV, für welchen wir bei wiederholten Versuchen den Schmp. 117° fanden, während de Fazi den Schmp. zu 95—96° angibt.



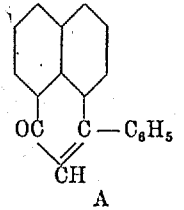
XXIII



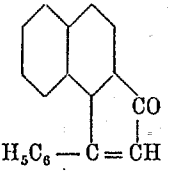
XXIV

Auch bei der zugehörigen Oxysäure ist eine erhebliche Differenz zwischen dem von uns und dem von de Fazi gefundenen Schmp. vorhanden. Nach unserem Befund liegt er bei 135°, nach de Fazi bei 188—189°. Unsere Vermutung, daß sich de Fazi im Ausgangsmaterial geirrt habe, also α-Naphthylphenylketon (Schmp. 75,5°) und β-Naphthylphenylketon (Schmp. 82°), die nebeneinander bei der Einwirkung von Benzoylchlorid auf Naphthalin entstehen, miteinander verwechselt habe, sollte sich bald bestätigen; denn wir erhielten aus dem β-Keton einen Oxyester vom Schmp. 95—96° und aus ihm durch Verseifung eine Oxysäure vom Schmp. 188—189°. Die Formeln der beiden Ketone stehen aber durch ihre Synthese aus α- bzw. β-Naphthoesäure durch M. Kollarits und V. Merz[12]) fest.

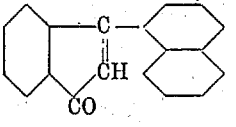
Wir erwärmten nun unseren Oxyester vom Schmp. 117° mit syrupöser Phosphorsäure und erhielten so unter Abspaltung von Alkohol und Wasser ein gelbes Keton von der Formel $C_{19}H_{12}O$, das bei 140—141° schmolz. Für eine solche Verbindung kommen die drei folgenden Formeln in Betracht; indem der Ringschluß in peri-Stellung erfolgen kann oder aber nach der β-Stellung des Naphthalinrings oder der ortho-Stellung des Benzolrings hin:



A



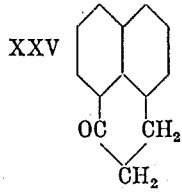
B

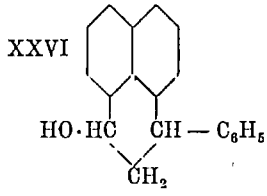


C

[11]) Gazz. 49, I, 250 (1919).
[12]) B. 6, 542 (1873).

Wahrscheinlich besitzt das Keton die Formel A, nach der ein phenyliertes *Phenalon* vorliegt; denn aus den Versuchen anderer Forscher geht hervor, daß bei den Ringschlüssen der (α-Naphthyl)-β-propionsäure, sei es der Säure selbst oder aber ihres Chlorids als Hauptprodukt stets





Dihydrophenalon XXV entsteht[13]). Besonders sorgfältig durchgeführte Versuche über die Einwirkung von Fluorwasserstoff auf die α-Naphthylpropionsäure zeigten, daß sich bei dieser Reaktion 81% Phenalon und nur 6% Benzoindanon bilden[14]). Natürlich muß noch durch oxydativen Abbau die Formel A bestätigt werden.

Bei der katalytischen Hydrierung des Phenalons mit Wasserstoff wird außer der Aethylenlücke auch die Ketogruppe reduziert, sodaß das *Phenyl-dihydrophenalol* (XXVI) entsteht, welches durch sein Benzoylderivat näher charakterisiert wurde.

Versuche

I. Verbindungen der Dichlorphenylindanonreihe

1. β,β'-Di-(p-chlorphenyl)-propionsäure

Darstellung aus p-Chlorzimtsäure und Chlorbenzol. Man fügt zu einer Lösung von 10 g p-Chlorzimtsäure in 40 g Chlorbenzol bei Zimmertemperatur 12 g Aluminiumchlorid, schüttelt sieben bis acht Stunden gut durch, läßt über Nacht stehen, erwärmt eine Stunde lang auf 40° und gibt nach dem Erkalten HCl-haltiges Eiswasser hinzu. Dann schüttelt man mit Äther aus, trocknet die ätherische Schicht mit Chlorcalcium, dampft den Äther ab, nimmt den Rückstand in Alkohol auf und überläßt die Lösung der Kristallisation. Mehrmals aus Alkohol umkristallisiert: große, farblose Kristalle vom Schmp. 188°[15]). Ausbeute 10 g.

Zum oxydativen Abbau der Säure zum p,p'-Dichlorbenzophenon gibt man 1 g der Säure in eine Lösung von 4 g Kaliumpermanganat in 80 ccm Wasser, erhitzt sechs Stunden lang auf dem Wasserbad, schüttelt nach dem Erkalten mit Äther aus, verdampft den Äther und kristallisiert den Rückstand aus Alkohol um. Farblose Blättchen vom Schmp. 144° [Literatur[16]) Schmp. 144—145°].

[13]) Fr. Mayer u. A. Sieglitz, B. **55**, 1835 (1922); L. F. Fieser u. M. D. Gates jun., Am. Soc. **62**, 2335 (1940); C **1941**, I, 889; G. Darzens u. A. Levy C. **1936**, I, 2422.

[14]) Fieser u. Gates, l. c.

[15]) Schmp. nach R. C. Fuson, A. P. Kozacik u. J. T. Eaton, Am. Soc. **55**, 3802 (1933), 188—189°.

[16]) M. Dittrich, A. **264**, 175 (1891).

Darstellung aus o-Chlorzimtsäure und Chlorbenzol. Man versetzt eine Lösung von 5 g o-Chlorzimtsäure in 20 g Chlorbenzol mit 6 g Aluminiumchlorid, erwärmt zwei Stunden lang auf 60° und versetzt das Reaktionsgemisch mit HCl-haltigem Eiswasser. Dann gibt man verdünnte Natronlauge hinzu, schüttelt mit Äther das überschüssige Chlorbenzol aus, säuert die wäßrige Schicht wieder an, extrahiert erneut mit Äther, dampft die ätherische Schicht zur Trockne ein, löst den Rückstand in Alkohol, filtriert von Verharzungsprodukten ab und dampft zur Kristallisation ein. Mehrfach aus Alkohol umkristallisiert: große farblose Kristalle vom Schmp. 188—189° (Ausbeute 1,5 g), die mit dem aus p-Chlorzimtsäure erhaltenen Reaktionsprodukt keine Depression geben und beim oxydativen Abbau mit Kaliumpermanganat in p,p'-Dichlorbenzophenon vom Schmp. 144° übergehen.

$C_{15}H_{12}O_2Cl_2$ Ber. Cl 24,07 Gef. Cl 24,02.

2. *β, β'-Di-(p-chlorphenyl)-propiophenon*

Man kocht 5 g der Säure zwei Stunden lang am Rückflußkühler mit 6 ccm Thionylchlorid und destilliert das überschüssige Thionylchlorid auf dem Wasserbad i. V. ab. Es hinterbleibt so das Säurechlorid als dickflüssiges braunes Öl, welches zur Weiterverarbeitung genügend rein ist.

Nun gibt man zu einer auf 8—10° abgekühlten Lösung von 5 g Säurechlorid in 15—20 ccm Benzol etwa 2 g Aluminiumchlorid, verschließt den Kolben mit einem $CaCl_2$-Rohr und schüttelt unter Wasserkühlung so lange gut durch, bis kein HCl mehr entweicht. Dann schüttelt man das Reaktionsgemisch noch etwa eine Stunde lang bei Zimmertemperatur, gibt HCl-haltiges Eiswasser hinzu, entfernt das Lösungsmittel durch Wasserdampfdestillation, filtriert das Keton ab, löst es in Äther, schüttelt den Äther zur Entfernung von nicht umgesetzter Säure mit verd. Natronlauge aus, trocknet den Äther, dampft ihn ab und kristallisiert den Rückstand mehrfach aus Alkohol um. Lange, farblose Nadeln vom Schmp. 121—122°. Ausbeute 2,5 g. Konz. Schwefelsäure löst mit tiefgelber Farbe.

$C_{21}H_{16}OCl_2$ Ber. C 70,98 H 4,51 Cl 20,00
Gef. „ 71,10 „ 4,59 „ 20,30.

Das *Oxim* des Ketons wird auf die übliche Weise erhalten. Aus Alkohol umkristallisiert: dünne, farblose Nadeln vom Schmp. 140—140,5°. Löslich in verd. wäßrigen Alkalien.

$C_{21}H_{17}ONCl_2$ Ber. C 68,11 H 4,60 N 3,78
Gef. „ 68,01 „ 4,77 „ 4,05.

3. *4',6-Dichlor-3-phenylindanon*

Man fügt zu einer auf 8—10° abgekühlten Lösung von 5 g Säurechlorid (siehe unter 2) in 20 ccm Schwefelkohlenstoff etwa 2 g Aluminiumchlorid, schließt den Kolben durch ein Chlorcalciumrohr ab und schüttelt so lange unter Kühlung mit fließendem Wasser, bis kein Chlorwasserstoff mehr entweicht (etwa 15 Min.). Dann gibt man weitere 2 g $AlCl_3$ hinzu und schüttelt erneut eine Stunde lang. Nachdem man HCl-haltiges Eiswasser hinzugesetzt hat, treibt man den Schwefelkohlenstoff mit Wasserdampf ab, filtriert, löst das Reaktionsprodukt in Äther, schüttelt die ätherische Lösung zur Entfernung nicht umgesetzter Säure mit verdünnter Natronlauge aus, verdampft den Äther und kristallisiert den Rückstand mehrmals aus Alkohol um. Fast farblose Kristalle vom Schmp. 117—118°. Ausbeute 3 g. Konz. Schwefelsäure löst mit tiefgelber Farbe.

$C_{15}H_{10}OCl_2$ Ber. C 64,98 H 3,61 Cl 25,63
Gef. „ 65,13 „ 3,74 „ 25,78.

Das *Oxim* des Ketons bildet, aus Alkohol umkristallisiert, gelbliche Kristalle vom Schmp. 138—138,5°. Unlöslich in verd. wäßrigen Alkalien.

$C_{15}H_{11}ONCl_2$ Ber. C 61,64 H 3,77 N 4,79
Gef. „ 61,65 „ 3,82 „ 4,56.

4. 4',6-Dichlor-3-phenyl-1,2-indandion-2-(p-dimethylaminoanil)

Man gibt zu einer Lösung von 1 g des Indanonkörpers in ausgekochtem Alkohol unter Einleiten von Stickstoff eine Lösung von 0,73 g p-Nitrosodimethylanilin in ausgekochtem Alkohol, fügt innerhalb 10 Min. unter stetem Einleiten von Stickstoff 1 ccm 10proz. Natronlauge hinzu und läßt das Reaktionsgemisch drei Stunden lang verschlossen stehen. Dann filtriert man den ausgeschiedenen Niederschlag unter Stickstoff ab und trocknet ihn auf Ton im Vakuumexsikkator. Aus luftfreiem Ligroin vom Kp. 80—90° umkristallisiert: schwarze, glänzende Nadeln vom Schmp. 160 bis 164°. Ausbeute 1,2 g. Im trocknen Zustand bleibt der Anilkörper an der Luft tagelang unverändert; in alkohol. Lösung tritt bald Autoxydation ein, wobei die Lösungsfarbe von Tiefblau nach Rot umschlägt.

$C_{23}H_{18}ON_2Cl_2$ Ber. C 67,48 H 4,40 N 6,85
Gef. „ 67,66 „ 4,46 „ 7,32.

5. Autoxydationsprodukt des Anils (XVII)

In eine heiße Lösung von 1 g Anil in 40 ccm Alkohol leitet man drei Stunden lang Sauerstoff ein, wobei die anfangs tiefblaue Farbe der Lösung in Rot übergeht. Dann filtriert man, dampft das alkoholische Filtrat zur Kristallisation ein und löst das Kristallisat aus Alkohol um. Schöne, rote Nadeln vom Schmp. 179—180°.

$C_{23}H_{18}O_3N_2Cl_2$ Ber. C 62,58 H 4,08 N 6,35
Gef. „ 62,67 „ 4,10 „ 6,26.

II. Verbindungen der Methylindanonreihe

1. 3-Methylindanon

Die Reduktion der β-Methylzimtsäure ist von Schroeter[17]) und Rupe[18]) mit Natriumamalgam durchgeführt worden; zweckmäßiger verfährt man folgendermaßen: Man versetzt die Lösung von 6 g roher Methylzimtsäure in 30 ccm Alkohol mit einer Spatelspitze Raney-Nickel und leitet unter Schütteln und Erwärmen auf 40—50° Wasserstoff ein. In etwa zweieinhalb Stunden ist die Reaktion beendet und die theoretische Menge Wasserstoff aufgenommen. Dann destilliert man den Alkohol auf dem Wasserbad ab, nimmt den Rückstand mit Äther auf, trocknet die ätherische Lösung mit Natriumsulfat und verdampft den Äther. Die hydrierte Methylzimtsäure bleibt als Öl zurück, das im Eisschrank kristallinisch erstarrt. Zweimal aus Petroläther umkristallisiert: farblose Kristalle vom Schmp. 37—38°. Ausbeute 5,5 g.

Das 3-Methylindanon ist aus der β-Methylhydrozimtsäure bisher durch Abspaltung von Chlorwasserstoff aus dem Chlorid der Säure dargestellt worden[19]) oder aber durch die Einwirkung von konz. Schwefelsäure auf die Säure selbst[20]). Am zweckmäßigsten verfährt man folgendermaßen: Man löst 16 g Methylhydrozimtsäure in 100 g sirupöser Phosphorsäure, erhitzt eineinhalb Stunden auf 110°, gießt das Reaktionsgemisch auf Eis, äthert aus, trocknet die ätherische Lösung mit Natriumsulfat und dampft den Äther ab. Man erhält ein rötliches Öl, das bei 120°/11,5 mm siedet.

[17]) Schroeter, B. 40, 1539 (1907);
[18]) Rupe, A. 369, 323 (1908).
[19]) Braun u. Kirschbaum, B. 36, 3044 (1913).
[20]) Speight, Stevenson u. Thorpe, Soc. 125, 2185 (1924).

Das Destillat ist ein schwach gelb gefärbtes Öl von pfefferminzartigem Geruch. Ausbeute 11 g.

Zur Charakterisierung des Ketons wurde sein *Semicarbazon* dargestellt; es schmilzt unter Zersetzung bei 218—219°. Die Schmelzpunktsangaben in der Literatur schwanken zwischen 208° (Sp., St. u. Th.) und 230—231° (Br. u. K.).

$C_{11}H_{12}ON_3$ Ber. N 20,68 Gef. N 20,87, 20,90.

2. 3-Methylindandion-aniloxyde

Verbindung A. Man erhitzt eine Lösung von 1 g 3-Methylindanon und 1 g Nitrosobenzol in 10 ccm Alkohol zum Sieden, gibt 1 ccm einer gesättigten Sodalösung hinzu und kocht eine Minute am Rückfluß. Es entsteht eine violette Lösung, die heiß filtriert wird; der Rückstand, zum Teil aus Soda bestehend, wird mit Methanol ausgezogen und dann aus Toluol umkristallisiert. Hellgelbe Kristalle vom Schmp. 225°. Ausbeute 0,3 g. Fast unlöslich in heißem Methylalkohol und heißem Äther. Konz. Schwefelsäure löst mit dunkel-rotvioletter Farbe.

$C_{16}H_{13}O_2N$ Ber. C 76,48 H 5,22 N 5,58
Gef. „ 77,05 „ 5,02 „ 5,52.

Verbindung B. Man kühlt die Lösung von 1 g 3-Methylindanon und 0,8 g Nitrosobenzol in 10 ccm Alkohol ab und versetzt sie unter Eiskühlung mit 1—2 Tropfen 10proz. Natronlauge. Allmählich fallen aus der inzwischen über dunkelgrün braun gewordenen Flüssigkeit orangegelbe Kristalle aus, die mehrfach aus Methanol umkristallisiert werden. Gelbe Nadeln vom Schmp. 166—167°. Ausbeute 0,3 g. Die Verbindung ist im Gegensatz zum isomeren Produkt A gut löslich in Methanol und Äther. Die Lösung in Eisessig ist in der Kälte wie in der Wärme gelb gefärbt. Konz. Schwefelsäure löst mit oranger Farbe.

$C_{16}H_{13}O_2N$ Ber. C 76,48 H 5,22 N 5,58
Gef. „ 76,31 „ 5,37 „ 5,52.

Es gelang nicht, aus den Mutterlaugen der gelben Verbindungen das normale tieffarbene Anil zu isolieren; auch ließen sich die isomeren gelben Verbindungen nicht ineinander überführen.

3. Versuche zur Darstellung des Dimethylamincanils des Methylindandions

Von den verschiedenen Versuchen, die alle nicht zum Ziel führten, sei hier nur einer beschrieben. Zu einer Lösung von 5 g Methylindanon und 5,7 g p-Dimethylaminonitrosobenzol in 50 ccm Alkohol, durch die Stickstoff geleitet wurde, wurden während fünf Minuten unter Schütteln 12 ccm wäßrige Natronlauge gegeben. Nach fünfzehnstündigem Stehen unter Stickstoff wurde der gebildete braune Kristallbrei abfiltriert und mehrfach aus Methylalkohol umkristallisiert. Wie der Schmp. des Reaktionsproduktes (235°) und die Analyse zeigten, lag *Tetramethyldiaminoazoxybenzol* vor.

$C_{16}H_{20}ON_4$ Ber. C 67,60 H 7,11 N 19,72
Gef. „ 67,15 „ 7,22 „ 19,24.

III. Verbindungen der Methylbenzoindanonreihe

1. β-(β-Naphthyl)-crotonsäureäthylester

Man fügt zu einer Lösung von 20 g β-Naphthyl-methylketon in 50 ccm abs. Benzol 15 g Zinkspäne und innerhalb 30 Minuten 30 g Bromessigsäureäthylester. Nach 15 Minuten setzt eine heftige Reaktion ein, die Lösung trübt sich und färbt sich schwarzgrün. Nachdem die gesamte Estermenge zugegeben ist, kocht man noch eine Stunde lang, läßt erkalten und versetzt das Reaktionsgemisch mit 2n-Schwefel-

säure. Dann wäscht man die Benzolschicht mit Wasser, trocknet sie und dampft das Benzol ab. Der rote, ölige Rückstand wird i. V. destilliert, die gelbe Fraktion vom Sdp. 195—220°/15 mm in trockenem Benzol gelöst und 45 Minuten lang mit 10 ccm Phosphoroxychlorid gekocht. Dann wird das Phosphoroxychlorid mit Wasser herausgewaschen, die Benzolschicht getrocknet, das Benzol verdampft und der Rückstand wiederum destilliert. Die Fraktion vom Sdp. 200—225°/15 mm kristallisiert aus Methylalkohol in gelben Nadeln vom Schmp. 48—49°. Ausbeute 17 g.

β-(β-Naphthyl)-crotonsäure. Verseifung des Esters mit methylalkoholischem Kali. Aus Methylalkohol umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 170—170,5°.

2. β-(β-Naphthyl)-buttersäure

Man löst die aus 17 g Ester erhaltene rohe *β-(β*-Naphthyl-)crotonsäure auf dem Wasserbad in 150 ccm n/2-Natronlauge und versetzt die Lösung unter starkem Rühren, bei etwa 85°, portionenweise mit 250 g 5proz. Natriumamalgam. Sobald die Wasserstoffentwicklung fast beendet ist, trennt man die Lösung vom Quecksilber ab, filtriert und fällt das Reduktionsprodukt mit konz. Salzsäure aus. Ausbeute 10 g. Aus sehr wenig Methanol und etwas Wasser umkristallisiert: farblose Kristalle vom Schmp. 110°.

3. 3-Methyl-6,7-benzo-indanon

Man erwärmt 10 g der Naphthylbuttersäure mit 80 g sirupöser Phosphorsäure eineinhalb Stunden lang auf 110—115°, versetzt das Gemisch mit Wasser, äthert den breiigen Niederschlag aus, wäscht die ätherische Lösung mit Wasser, trocknet sie und dampft den Äther ab. Dann destilliert man den Rückstand i. V. Der Indanonkörper geht bei 198—202°/15 mm über. Aus Methylalkohol umkristallisiert: glänzende, farblose Blättchen vom Schmp. 75—76°. Ausbeute 6 g. Halochromie in konz. Schwefelsäure gelb mit himmelblauer Fluoreszenz.

Oxydativer Abbau. Man erhitzt 1 g Indanonkörper im Einschmelzrohr sechs Stunden lang mit 3 ccm roter, rauchender Salpetersäure und 2 ccm Wasser auf 160—170° und gibt nach dem Öffnen des Rohres zur klaren Lösung konz. Salpetersäure. Es fällt ein farbloser Niederschlag vom Schmp. 237—238° aus, der nach dem Umfällen aus konz. wäßriger Lösung mit konz. Salpetersäure ein mikrokristallines Pulver vom Schmp. 238—240° bildet. Nach Schmp. und Analyse liegt 1,2,3,4-*Benzoltetracarbonsäure* (Mellophansäure) vor.

$C_{10}H_6O_8$ Ber. C 47,24 H 2,36
Gef. „ 46,88 „ 2,68.

4. Oxyd des 3-Methyl-6,7-benzo-indandion-anils.

Man löst 1 g Indanonkörper und 1 g Nitrosobenzol in der Wärme in möglichst wenig Methanol und gibt zur heißen Lösung 0,1 g 10proz. wäßrige Natronlauge. Das Reaktionsgemisch gerät sofort ins Sieden, und es scheidet sich ein Kristallbrei ab, der abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Toluol umkristallisiert wird. Gelbe Blättchen vom Schmp. 245°, die in Methylalkohol und Äther fast unlöslich sind und sich in Eisessig in der Kälte wie in der Wärme mit gelber Farbe lösen. Keine Halochromie mit konz. Schwefelsäure. Bei einer größeren Anzahl weiterer Versuche, in welchen die Konzentration der Natronlauge geändert bzw. die Natronlauge durch Soda ersetzt wurde, entstand stets die gleiche Verbindung. Das normale Anil konnte nicht isoliert werden.

$C_{20}H_{15}O_2N$ Ber. C 79,73 H 5,02
Gef. „ 79,71 „ 4,99.

Bei der Einwirkung von Nitrosodimethylanilin auf die alkoholisch-alkalische Lösung des Indanonkörpers ein Dimethylaminoanil zu erhalten, gelang nicht.

IV. 7-Phenyl-phenalon

1. α- und β-Naphthyl-phenyl-keton

Man erhitzt 150 g Benzoylchlorid und 250 g Naphthalin mit 4 g Phosphorpentoxyd am Steigrohr zwei Stunden auf 200°, erhöht dann die Temperatur noch eine Stunde auf 210°, läßt das Ölbad auf etwa 70° abkühlen und kocht den Inhalt des Kolbens eine Stunde lang am Rückfluß mit 100 ccm Benzol. Dann entfernt man das Benzol und das überschüssige Naphthalin durch Wasserdampfdestillation. Es hinterbleibt ein rotes Öl, das vom Wasser befreit wird, zuletzt durch langsames Erwärmen des Öls im Becherglas auf 150°. Bei der Destillation des Rückstands i. V. geht bei 230°/10 mm ein gelbes Öl über, das ein Gemisch von α- und β-Keton ist. Man löst es in der vierfachen Menge Methanol und läßt die Lösung etwa 15 Stunden lang stehen. Es setzt sich dann das α-Keton als rosenquarzfarbiger Kristallkuchen am Boden des Gefäßes ab. Man gießt die Mutterlauge ab und kristallisiert das α-Keton aus der zweieinhalbfachen Menge Methanol um. Schmp. 75—76°[21]). Halochromie in konz. Schwefelsäure orange. Ausbeute 75 g.

Um das β-Keton zu isolieren, engt man die methylalkoholische Mutterlauge des oben erwähnten Kristallkuchens auf die Hälfte ein und läßt auskristallisieren. Wiederum setzen sich α-Ketonkristalle ab, außerdem aber auch Kristalle des β-Ketons. Man wirbelt das spezifisch viel leichtere β-Keton auf und spült es mit der Mutterlauge in ein Filter. Dann kristallisiert man es aus der vierfachen Menge Methanol um. Farblose Kristalle vom Schmp. 82°. Halochromie in konz. Schwefelsäure orangerot. Schmp. des Pikrats 112—113°.

2. β-(α-Naphthyl)-β-phenyl-β-oxypropionsäureäthylester

Man tropft zu einer Mischung von 20 g β-Keton und 10 g Zinkspänen in 75 ccm trockenem Benzol in der Siedehitze während einer halben Stunde 20 g Bromessigsäureäthylester. Nach etwa 15 Minuten wird die Reaktion heftiger und die Farbe des Reaktionsgemisches orange. Nach Zufügung des Bromessigesters kocht man noch eine Stunde lang, gibt 2n-Schwefelsäure hinzu, hebt die Benzollösung ab, trocknet sie mit Natriumsulfat und dampft das Benzol ab. Es hinterbleibt ein Öl, das bald erstarrt. Aus Benzol umkristallisiert: farblose Rhomben vom Schmp. 117—117,5°. Ausbeute 17 g. Die Lösung in konz. Schwefelsäure ist zunächst grün gefärbt, wird aber bald gelb-orange.

$C_{21}H_{20}O_3$	Ber.	78,75		H 6,29	
	Gef.	78,23	78,28	,, 6,18	6,11.

Säure. Zur Verseifung des Esters erhitzt man ihn mit methylalkoholischem Kali. Mehrfach aus wenig Äthylalkohol, dem einige Tropfen Wasser zugesetzt sind, umkristallisiert: farblose Kristalle vom Schmp. 135°.

$C_{19}H_{16}O_3$	Ber.	C 78,06	II	5,51
	Gef.	,, 78,38	,,	5,48.

3. β-(α-Naphthyl)-zimtsäureäthylester

Kochen des Oxyesters in Benzollösung mit Phosphoroxychlorid. Schwach gelbes Öl, das bei 240—242°/11 mm siedet. Ausbeute aus 30 g Oxyester 23 g.

Säure. Verseifung des Esters in methylalkoholischer Lösung mit 50proz. wäßriger Kalilauge. Aus Methylalkohol umkristallisiert: farblose Kristalle vom Schmp. 205 bis 206°[22]). Ausbeute aus 10 g Ester 5,5 g Säure.

[21]) Will man das Keton völlig farblos haben, so muß man es noch einmal i. V. destillieren.

[22]) Nach Lipkin u. Stewart, Am. Soc. 61, 3295 (1939) liegt der Schmp. bei 213—214°.

4. β-(α-Naphthyl)-hydrozimtsäure

Man schlämmt 5 g Naphthylzimtsäure mit 10 Plättchen NaOH in 100 ccm Wasser bei 85° auf und gibt nach und nach 100 g 5proz. Natriumamalgam hinzu. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung filtriert man das Reaktionsgemisch und fällt die Naphthylhydrozimtsäure aus dem Filtrat mit Salzsäure aus. Aus Methanol umkristallisiert: farblose Kristalle vom Schmp. 140—141°. Ausbeute 2 g.

$C_{19}H_{16}O_2$ Ber. C 82,61 H 5,83
Gef. „ 82,40 „ 5,93.

5. 7-Phenyl-phenalon

Man hält eine Lösung von 4 g β-(α-Naphthyl-)β-phenyl-oxy-propionsäureäthylester in 40 g sirupöser Phosphorsäure eineinhalb Stunden auf 110—145°. Nach dem Eingießen in Wasser erhält man ein braunes Produkt, das nach dem Umkristallisieren aus Methanol olivgelbe Nadeln bildet, die bei 140—141° schmelzen. Die Lösungsfarbe in konz. Schwefelsäure ist gelb mit grüner Fluoreszenz.

$C_{19}H_{12}O$ Ber. C 89,06 H 4,71
Gef. „ 89,19 „ 4,64.

6. 7-Phenyl-dihydrophenalol (XXVI)

Man hydriert 0,25 g Phenylphenalon in 20 ccm Alkohol bei 45° unter Schütteln mit Wasserstoff nach Zusatz von Raney-Nickel oder Palladiummohr bzw. Platinmohr, bis die Wasserstoffaufnahme beendet ist. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und dem Abdunsten des Alkohols bleiben farblose Nadeln zurück, die nach mehrfachem Umkristallisieren aus Methylalkohol bei 138—139° schmelzen. Der Mischschmelzpunkt mit dem Keton zeigte eine Depression von 24°. Nach der Analyse sind 4 Wasserstoffatome aufgenommen worden; eine Unterbrechung der Katalyse während der Wasserstoffaufnahme führte nicht zum gesättigten Keton.

$C_{19}H_{16}O$ Ber. C 87,69 H 6,19
Gef. „ 87,50 „ 6,34.

Zur näheren Charakterisierung wurde der Alkohol in sein *Benzoylderivat* übergeführt. Einwirkung von Benzoylchlorid auf die Lösung des Alkohols in reinem Pyridin bei gewöhnlicher Temperatur. Aufarbeiten wie üblich. Mehrfach aus Methylalkohol umkristallisiert: farblose Blättchen vom Schmp. 125°.

$C_{26}H_{20}O_2$ Ber. C 85,72 H 5,52
Gef. „ 85,70 „ 5,57.

Über β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylalkohol

Clemens Schöpf, Georg Göttmann, Eva-Maria Meisel und *Ludwig Neuroth †*[1])

(Aus dem Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule in Darmstadt)

[Eingelaufen am 27. September 1948]

Im Zusammenhang mit den Versuchen zur Darstellung des 3,4-Dioxyphenylacetaldehyds[2]) haben wir auch den β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylalkohol (V) hergestellt. Er leitet sich von dem 3,4-Dioxyphenylalanin in der gleichen Weise ab, wie der als Naturstoff in ätherischen Ölen mehrfach gefundene β-Phenyläthylalkohol vom Phenylalanin, und es erscheint denkbar, daß er auch einmal in der Natur aufgefunden wird.

Zu seiner Darstellung ist die Entmethylierung seines leicht durch Umsetzung des Homoveratrylamins mit salpetriger Säure[3]) oder besser durch Reduktion des Homoveratrumsäure-äthylesters nach Bouveault-Blanc[4]) darstellbaren und über den hellgelb gefärbten p-Nitrobenzoesäureester leicht völlig rein gewinnbaren Dimethyläthers, des β-(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthylalkohols (I), nicht ohne weiteres geeignet. Denn von den in erster Linie in Betracht kommenden Methoden führt die Entmethylierung mit Methylmagnesiumjodid nur schwer zur quantitativen Abspaltung beider Methoxyle und damit zu einem völlig reinen Präparat. Bei der Entmethylierung mit Halogenwasserstoffsäuren ist andererseits ein Angriff der primären alkoholischen Hydroxylgruppe nicht zu vermeiden. Wir gingen daher so vor, daß wir für die Entmethylierung Bedingungen wählten, unter denen nicht nur die Methoxylgruppen verseift, sondern auch das alkoholische Hydroxyl durch Halogen ersetzt wird. Das so mit konz. Bromwasserstoffsäure erhaltene β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylbromid (II) und das mit Jodwasserstoffsäure analog darstellbare β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthyljodid sind kristallisierte Verbindungen, die langwierige, schwer heilende Hautveränderungen und Wunden verursachen. Da sie durch Umkristallisieren nur unter großen Verlusten rein gewonnen werden konnten und beim Versuch der Sublimation sich zum größten Teil zersetzten, haben wir das rohe, durch Entmethylieren mit Bromwasserstoffsäure erhaltene β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylbromid durch Kochen mit Essigsäureanhydrid acetyliert. Wir erhielten so das β-(3,4-Diacetoxyphenyl)-äthylbromid (III), das sich ohne Zersetzung im Hochvakuum destillieren und so bequem und quantitativ von den ge-

[1]) Ministerialdirektor L. Neuroth, der als Jurist nach seiner Pensionierung im Jahre 1933 einer Jugendneigung folgend noch Chemie studierte und anschließend im Institut für organische Chemie mit größter Liebe zur Sache bei wissenschaftlichen Arbeiten half (vgl. Anm. 2), starb am 17. 1. 1943. Er hat so den Abschluß dieser von ihm begonnenen Untersuchung nicht mehr erlebt.

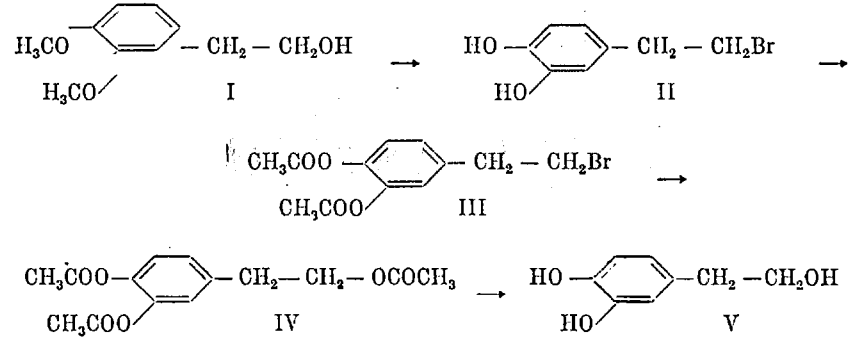
[2]) A. **544**, 30 (1940).

[3]) Joh. S. Buck, Am. Soc. **53**, 2192 (1931) = C. **1931** II 988.

[4]) J. D. Fulton und R. Robinson, Soc. **1933**, 1463 = C. **1934** I 1040.

färbten Verunreinigungen abtrennen ließ. Die Verseifung durch kurzes Erwärmen mit konz. Bromwasserstoffsäure führte wieder zum Bromid (II) zurück, das farblos und rein am bequemsten auf diesem Umweg zu gewinnen ist.

Für die Weiterverarbeitung zum β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylalkohol (V) kann man die Verseifung des β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylbromids oder -jodids durch Kochen mit Wasser benutzen. Jedoch erhielten wir auf diesem Wege den gesuchten Alkohol weder in besonders guter Ausbeute noch besonders rein. Viel zweckmäßiger ist es, im β-(3,4-Diacetoxyphenyl)-äthylbromid (III) durch Kochen mit Natriumacetat in Eisessig das Brom gegen den Acetoxyrest auszutauschen und in der so gewonnenen, durch Destillation im Hochvakuum leicht rein erhältlichen Triacetylverbindung (IV), die ein zähes, nicht kristallisierendes Öl darstellt, die Acetylreste nach der in der Zuckerreihe bewährten Methode der Verseifung mit gasförmigem Ammoniak[5]) abzuspalten. Dabei muß wegen der Empfindlichkeit des Alkohols in alkalischem Medium jede Spur Sauerstoff sorgfältig ausgeschlossen werden. Durch Hochvakuumdestillation und mehrfache Umkristallisation wurde der Alkohol in einer Ausbeute von 77 Proz. d. Th. rein erhalten.



Um ganz sicher zu sein, daß der erhaltene Alkohol die angenommene Konstitution besitzt, wurde er mit Dimethylsulfat und Alkali methyliert, wobei der β-(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthylalkohol (I) zurückgewonnen und als solcher wie als p-Nitrobenzoesäureester vom Schmp. 85—86° durch Mischprobe identifiziert wurde. Zum Vergleich wurde auch der isomere, bisher nur als Öl erhaltene α-(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthylalkohol[6]) dargestellt, dessen p-Nitrobenzoesäureester zufällig bei der gleichen Temperatur schmilzt wie unser Ester, mit dem er aber eine starke Schmelzpunktsdepression gibt.

Zur Charakterisierung des β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylalkohols ist die Tri-p-nitrobenzoyl-Verbindung geeignet. In dieser Form läßt sich der β-(3,4-Dioxyphenyl-)äthylalkohol auch aus weniger reinen Präparaten, z. B. dem Produkt der Entmethylierung des β-(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthylalkohols mit Methylmagnesiumjodid leicht isolieren.

[5]) E. Fischer und M. Bergmann, B. 50, 1047 (1917).
[6]) Nach C. Mannich, Arch. Pharm. 248, 139 (1910).

β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylalkohol ist in Wasser nicht sehr leicht, nur zu etwa 1% löslich. Er zeigt dieselbe dunkelgrüne, auf Zusatz von Sodalösung in Rotviolett übergehende Eisenchloridreaktion wie Brenzcatechin und färbt sich wie dieses rasch in alkalischer Lösung, weniger rasch in sodaalkalischer Lösung unter dem Einfluß des Luftsauerstoffs dunkelbraun. Überjodsäure oder Blei (IV)-acetat oxydiert zum orangegelben o-Chinon, dessen Lösungen sich bald verändern. Versuche durch katalytische Hydrierung der roten Lösung den β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylalkohol zurückzuerhalten, ergaben nicht diesen Alkohol, sondern ein Umwandlungsprodukt, dessen Konstitution noch ungeklärt ist, dessen Untersuchung aber von Interesse sein dürfte.

Die Hoffnung, daß der β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylalkohol analog wie der wegen seiner Zersetzlichkeit medizinisch nicht verwertbare 3,4-Dioxyphenylacetaldehyd, der eine stark blutdrucksenkende Wirkung besitzt[7]), auf den Kreislauf wirken könnte, hat sich nicht erfüllt.

Wir danken der Firma C. H. Boehringer Sohn in Ingelheim (Rhein) für die Unterstützung der vorliegenden Arbeit.

Beschreibung der Versuche[8])

β-(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthylalkohol (I; N., M.)

Für die *Darstellung aus Homoveratrylamin* ist es wesentlich (N.), daß gut gerührt wird und daß die Natriumnitritlösung durch einen Tropftrichter zugegeben wird, der fein ausgezogen bis auf den Boden des Kolbens reicht, in dem sich die essigsaure Lösung des Homoveratrylamins befindet. Aber auch bei Beobachtung dieser Vorsichtsmaßregeln erstarrt der erhaltene Alkohol nach der Hochvakuumdestillation nur zur Honigkonsistenz und kristallisiert nicht völlig durch.

Für die *Reduktion des Homoveratrumsäure-äthylesters* bewährte sich das folgende, in analogen Fällen von K. Kunz erprobte Verfahren (M.): 31 g Natrium wurden in kleinen Stücken zu 75 g Xylol gegeben und das Xylol zum Sieden erhitzt. Nachdem das Natrium geschmolzen war, wurde der Kolben verschlossen, in ein Tuch eingeschlagen und heftig geschüttelt, bis das Natrium sich in dem Xylol zu feinen Kügelchen verteilt hatte. Dann wurde der Kolben mit einem Tropftrichter und zwei weiten, übereinander angeordneten Dimrothkühlern versehen und zu der inzwischen auf 90—100° abgekühlten Natriumsuspension die Lösung von 30 g Homoveratrumsäure-äthylester[9]) in 90 ccm völlig trockenem Äthylalkohol so schnell wie möglich zufließen lassen. Sobald die äußerst heftige Reaktion nachließ, wurde eine halbe Stunde im Ölbad auf 150° (Bad) erwärmt, dann nochmals 90 ccm trockener Alkohol zugesetzt und wieder eine halbe Stunde auf 150° gehalten. Schließlich wurden zur Zerstörung der letzten Spuren Natrium noch 10 ccm 96proz. Alkohol zugegeben und gekocht, bis alles Natrium verschwunden war. Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser versetzt, Xylol und Alkohol i. V. abdestilliert, die zurückbleibende wäßrig-alkalische Lösung mit Kochsalz gesättigt und der gebildete β-(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthylalkohol mit viel Äther ausgezogen. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Verdampfen des Äthers wurde der Rückstand bei 13 Torr destilliert, wobei der Alkohol bei 178—180° als farbloses Öl überging, das in der Vorlage zu einem noch unscharf zwischen 38 und 42° schmelzenden Kristallkuchen erstarrte (Ausbeute 63% d. Th.). Da die Reinigung durch Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther sehr verlustreich ist, wurden auch größere Mengen über den *p-Nitrobenzoesäureester* gereinigt (N.).

Zu diesem Zweck wurden 53 g der rohen, im Hochvakuum destillierten Substanz in einem mit Tropftrichter, Kühler und Rührer versehenen Dreihalskolben in 400 ccm

[7]) P. Holtz, R. Heise und K. Lüdtke, A. Pth. 191, 87 (1938); P. Holtz, A. Reinhold und K. Credner, H. 261, 278 (1939).

[8]) Der Anteil der einzelnen Mitarbeiter ist jeweils durch den Zusatz des Anfangsbuchstabens gekennzeichnet.

[9]) Das angewandte Produkt schmolz nach der Destillation i. V. bei 40—42° (Lit. 47—48°).

trockenem Pyridin gelöst und unter Eiskühlung und Rühren unter Feuchtigkeitsausschluß 65 g p-Nitrobenzoylchlorid gelöst in 400 ccm über Calciumchlorid getrocknetem Chloroform zugetropft. Dann wurde 15 Minuten auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, die wieder erkaltete Lösung mit Eisstückchen und Sodalösung bis zur kurkumaalkalischen Reaktion versetzt, mit viel Äther ausgeschüttelt, die gelbe Äther-Chloroform-Lösung mehrfach gründlich mit eisgekühlter 12proz. Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion, dann mit Wasser gewaschen, nochmals mit Sodalösung und Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Beim Abdampfen hinterblieben 93% d. Th. eines gelben Öls, das nach einigem Stehen, rascher beim Anreiben mit wenig Methanol zu Kristallen vom Schmp. 80—82° (Sintern ab 79°) erstarrte. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol oder vergälltem Alkohol lag der Schmp. konstant bei 85—86° (Sintern ab 83°). Der *p-Nitrobenzoesäureester des β-(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthylalkohols* bildet gelbe Blättchen, die sich in Methanol mit nur schwach gelber Farbe lösen.

Zur alkalischen *Verseifung* des Esters ist der bei der zuerst angewandten (N.) Vorschrift von T. Reichstein[10]) vorgeschriebene Zusatz von Zinnchlorür nicht erforderlich. Die Verseifung gelingt glatt auch mit Kaliumhydroxyd in Methanol (M.).

65 g reine p-Nitrobenzoyl-Verbindung wurden in möglichst wenig heißem Methanol gelöst und nach Zugabe der Lösung von 65 g Kaliumhydroxyd in 430 ccm Methanol drei Stunden unter Rückfluß am Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der zu einer festen Masse erstarrte Kolbeninhalt in wenig Wasser gelöst, die Hauptmenge des Methanols i. V. abdestilliert, die alkalisch-wäßrige Lösung mit Kochsalz gesättigt und mit viel Äther ausgezogen. Der mit wenig gesättigter Kochsalzlösung gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Äther hinterließ ein farbloses Öl (96% d. Th.), das rasch kristallisierte. Der Schmp. des so gereinigten β-(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthylalkohols lag nicht ganz scharf bei 48° (Sintern ab 43°), doch war das Produkt frei von Schmieren und konnte so zur Weiterverarbeitung verwendet werden. Durch Destillation im Hochvakuum wurde ein scharf bei 48° schmelzendes Präparat erhalten (47 g).

β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthyljodid (N.)

1,8 g des so gereinigten Alkohols wurden in einem Schliffkölbchen mit absteigendem Kühler mit 12 ccm farbloser, über Kupferspänen destillierter, konstant siedender Jodwasserstoffsäure übergossen, das Gemisch im Ölbad innerhalb von sechs Minuten auf 160—170° erhitzt und 16 Minuten auf dieser Temperatur belassen. Dabei destillierte das abgespaltene Methyljodid zusammen mit Jodwasserstoffsäure bereits in den ersten acht Minuten über. Es wurde rasch abgekühlt, etwas Wasser zugesetzt, mit Kochsalz gesättigt und viermal mit peroxydfreiem Äther ausgeschüttelt. Die gelbrote Ätherlösung wurde mit wenig wäßriger schwefliger Säure, dann mit Bicarbonatlösung und wenig Wasser gewaschen. Die dann nur schwach gelbe, schwach blau fluoreszierende Ätherlösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet und hinterließ nach dem Abdampfen 2,3 g eines zähen bräunlichen Öls, das beim Reiben rasch kristallisierte. Das erhaltene β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthyljodid schmolz roh bei 100—108° (Sintern ab 93°), nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol und einmaligem Umkristallisieren aus Wasser konstant bei 115—116°. Beim Umkristallisieren aus Wasser ist rasches Arbeiten erforderlich, da sonst — erkennbar an der auftretenden kongosauren Reaktion — teilweise Verseifung eintritt.

$C_8H_9O_2J$ (264,0) Ber. C 36,30 H 3,45 J 48,20
Gef. „ 36,66 „ 3,42 „ 48,80.

Das Jodid und besonders seine ätherische Lösung darf keinesfalls mit der Haut in Berührung gebracht werden. Schon Spuren bewirken zunächst starkes Hautjucken, das nach einigen Tagen nachläßt. Nach acht bis zehn Tagen schwillt jedoch die Haut an den betroffenen Stellen an, wird hart und platzt schließlich, wobei sich nur langsam

[10]) Helv. **19**, 1385 (1936).

heilende Wunden, z. T. auch Blasen bilden. Bei der Einwirkung etwas größerer Mengen schwillt unter starkem Jucken die Haut rasch an und wird hart. Das Jucken läßt nach, dafür bilden sich nach etwa zwei Tagen Blasen, die sich langsam vergrößern und nach etwa acht Tagen aufplatzen, wobei eine gelbliche Flüssigkeit austritt. An den Fingerspitzen zeigen sich braune Flecken. In diesem Stadium wird die Haut rissig und spröde, um dann sehr langsam abzuheilen. Die Erscheinungen sind nicht auf die Stellen beschränkt, die mit der Ätherlösung in Berührung gekommen waren, vielmehr zeigten sich bei dem einen von uns (G.) sogar am Rücken und Oberschenkel gleiche, allerdings nicht so schwere Erscheinungen wie an den Händen. Beim Arbeiten mit dem Jodid und dem Bromid sind daher Gummihandschuhe unentbehrlich, die man durch kurzes Eintauchen in Natronlauge leicht von der Substanz befreien kann.

β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylbromid (II; N.). 18,2 g über den p-Nitrobenzoesäureester gereinigter β-(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthylalkohol wurden gerade zum Schmelzen erhitzt und in 220 ccm 48proz. Bromwasserstoffsäure gegossen, die sich in einem 500 ccm Schliffkolben befindet und nötigenfalls vorher über Kupferspänen unter Stickstoff destilliert worden war. Der mit einem Rückflußkühler versehene Kolben wurde in ein Ölbad von 70° gebracht und das Ölbad innerhalb von 20 Minuten auf 170° erhitzt, wobei stürmisch Methylbromid entwickelt wurde. Die vorher klare Lösung trübte sich durch ein ausgeschiedenes dunkles Öl. Nach insgesamt 35—45 Minuten langem Erhitzen auf 170° wurden 100 ccm Wasser zugesetzt und das abgeschiedene Öl durch viermaliges Ausschütteln mit peroxydfreiem Äther gewonnen, der nach kurzem Trocknen mit Natriumsulfat nach dem Abdestillieren unter Stickstoff 20,6 g (98% d. Th.) eines Öls hinterließ, das rasch zu schwach tintenartig blau verfärbten Kristallen erstarrte. Wurde die Ätherlösung länger als eine Stunde über Natriumsulfat aufbewahrt, so kristallisierte aus nicht recht verständlichen Gründen das Öl merklich langsamer oder auch gar nicht mehr. Die etwas schmierigen Kristalle wurden aus Benzol mit Tierkohle umkristallisiert. Sie schmolzen nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol und einmaligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid konst. bei 101—102°. Das Umkristallisieren ist wegen der schwierigen Abtrennbarkeit der beigemengten dunklen Verunreinigungen sehr verlustreich.

$C_8H_9O_2Br$ (217,1) Ber. C 44,30 H 4,20 Br 36,95
Gef. „ 44,58 „ 4,42 „ 36,53.

Das Bromid zeigt dieselben unangenehmen physiologischen Eigenschaften wie das Jodid.

β-(3,4-Diacetoxyphenyl)-äthylbromid (III; N., G.)

21,0 g des durch Entmethylieren mit Bromwasserstoffsäure erhaltenen rohen β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylbromids wurden möglichst sofort nach der Darstellung mit 340 ccm frisch destilliertem Essigsäureanhydrid 2 Stunden am Rückflußkühler im Ölbad auf 160—170° erhitzt. Dann wurde das Essigsäureanhydrid i. V. abgedampft und das in einer Menge von 27,8 g (98 Proz. d. Th.) zurückbleibende Öl im Hochvakuum mit einer 5 cm langen Widmer-Spirale fraktioniert destilliert. Nach einem geringen Vorlauf, der unter 0,02 Torr bei 100—139° überging, destillierte die Hauptmenge (60—70% d. Th.) konstant bei 139—141° unter 0,02 Torr; im Kolben blieb ein braunes Harz zurück. Das Destillat erstarrte rasch zu farblosen, bei 42—47° schmelzenden Kristallen, die nach dem Umkristallisieren aus Methanol/Wasser (2:1) konstant bei 52° schmolzen.

$C_{12}H_{13}O_4Br$ (301,1) Ber. C 47,90 H 4,40 Br 26.56
Gef. „ 48,03 „ 4,36 „ 26,41.

Zur Rückverseifung wurden in 100 ccm 48-proz., auf 60—65° erwärmte konz. Bromwasserstoffsäure 9,2 g reines β-(3,4-Diacetoxyphenyl)-äthylbromid eingetragen, die sich sofort bis auf eine geringe Menge eines Öls[11]) lösten, das auch mit mehr HBr nicht

[11]) Die ätherische Lösung dieses Öls gab bei dem einen von uns (G.) die beim β-(3,4-Dioxyphenyl-)äthylbromid beschriebenen Krankheitserscheinungen in besonders unangenehmer und langwieriger Weise.

in Lösung ging. Aus der von diesem Öl abdekantierten Lösung kristallisierten beim raschen Abkühlen 6,3 g (93 Proz. d. Th.) farbloses β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylbromid, das roh bei 95—99°, nach zweimaligem Umkristallisieren aus wenig Benzol bei 100-102° schmolz. Die Ausbeute betrug dann noch 4,0 g (60 Proz. d. Th.).

Triacetylverbindung des β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylalkohols (IV; G., M.)

9,0 g aus Methanol umkristallisiertes β-(3,4-Diacetoxyphenyl)-äthylbromid wurden in einem 100 ccm Schliffkölbchen in 36 ccm Eisessig gelöst mit 4 ccm Essigsäureanhydrid und 9,5 g frisch geschmolzenem Natriumacetat im Ölbad 4 Stunden unter Rückfluß auf 160—170° erhitzt. Aus der zuerst klaren Lösung schied sich langsam Natriumbromid ab. Nach 4 Stunden wurden nochmals 9,5 g wasserfreies Natriumacetat zugesetzt und weitere 5 Stunden auf 160—170° erhitzt. Anschließend wurden Eisessig und Essigsäureanhydrid i. V. abgedampft, der Salzrückstand mit viel peroxydfreiem Äther ausgezogen und der Ätherrückstand im Hochvakuum destilliert, in dem die Triacetylverbindung unter 0,03 Torr bei 143—147° in einer Ausbeute von 88 Proz. d. Th. als farbloses, sehr zähes Öl überging, das keine Neigung zur Kristallisation zeigte. Das Öl war durch eine Spur eines zweiten darin unlöslichen Öles, dessen Natur unbekannt ist, leicht getrübt; es war halogenfrei.

$C_{14}H_{16}O_6$ (280,2) Ber. C 60,01 H 7,76
Gef. „ 59,92 „ 6,00.

β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylalkohol (V; M., N.)

15,6 g der Triacetylverbindung wurden in 75 ccm über Calciumoxyd destilliertem Methanol gelöst und in die Lösung unter Eiskühlung sauerstoffreies[12]), gasförmiges, trockenes Ammoniak bis zur Sättigung und dann noch weitere drei Stunden ein schwacher Ammoniakstrom eingeleitet[5]). Anschließend wurde das Ammoniak und Methanol i. V. zunächst bei Zimmertemperatur, dann bei Wasserbadtemperatur unter Durchleiten eines schwachen Stickstoffstroms abdestilliert, der verhältnismäßig dunkle Rückstand mit Methanol in einen Claisen-Kolben übergeführt und daraus unter Stickstoff im Hochvakuum destilliert. Bei 0,02 Torr ging bei einer Badtemperatur von 110—120° bei 75—80° zunächst Acetamid über, das in der Vorlage zu Kristallen vom Schmp. 80—81° erstarrte. Dann destillierte bei 170—178° der β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylalkohol in theoretischer Ausbeute als kaum gelblich verfärbtes Öl, das nach dem Animpfen rasch erstarrte.

Zur Reinigung wurden 9,8 g des destillierten Alkohols in 27 ccm Methylenchlorid heiß gelöst und dazu 27 ccm siedendes Kohlenstofftetrachlorid gegeben. Beim Abkühlen und Reiben erstarrte allmählich das Ganze zu einem Brei von Nadeln. Man saugt ab, wäscht mit einem Gemisch von Methylenchlorid/CCl_4 (1:1) nach und trocknet im Exsikkator über Paraffinschnitzeln. Das dann bei 78—80° schmelzende Produkt wurde zur weiteren Reinigung mit 25 ccm Wasser gut verrieben und nach einigen Stunden abgesaugt, wodurch der Schmp. auf 81—83° erhöht wurde. Nochmaliges Umkristallisieren aus Methylenchlorid/CCl_4 (2:1) änderte den Schmp. des dann noch in 77-proz. Ausbeute vorliegenden β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylalkohols nicht mehr.

$C_8H_{10}O_3$ (154,1) Ber. C 62,30 H 6,55
Gef. „ 61,75, 62,19 „ 6,22, 6,61

[12]) C. Weygand, Organisch-chem. Experimentierkunst S. 138 (1938).

Der Alkohol ist in Methanol und Aceton spielend, in Essigester, Chloroform, Äther und Methylenchlorid ziemlich leicht, in Wasser und Kohlenstofftetrachlorid schwer löslich. 10 ccm Wasser von Zimmertemperatur lösen etwa 0,11 g. In natronalkalischer Lösung tritt an der Luft rasche Verfärbung über rötlich nach rotbraun und schließlich dunkelbraun ein. In sodaalkalischer Lösung tritt die Verfärbung viel langsamer ein; in bicarbonatalkalischer Lösung wird nur eine schwach rötlichbraune Verfärbung beobachtet. Brenzcatechin zeigte dieselben Farberscheinungen, nur sind die Färbungen weniger dunkel. Eisenchlorid färbt die alkoholische Lösung tief dunkelgrün; auf Zusatz von 2n-Soda schlägt die Farbe in ein dunkles Rotviolett um. Die Eisenchloridreaktion ist von der des Brenzcatechins nicht zu unterscheiden. Überjodsäure erzeugt durch Bildung des o-Chinons in der wäßrigen Lösung Orangefärbung, die nach einigen Tagen verschwindet. Die mit Brenzcatechin unter gleichen Bedingungen auftretende Orangefärbung ist beständiger.

Versuche, den β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylalkohol aus der Dimethoxyverbindung (I) durch sechsstündiges Erhitzen mit 7 Mol Methyl-magnesiumjodid[13]) in siedendem Xylol (N.), durch 7-stündiges Kochen des β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthyljodids mit Wasser bei Gegenwart von Bariumcarbonat (N.) oder durch 2½-stündiges Kochen von 6 g des β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylbromids (II) mit 150 ccm Wasser[14]) darzustellen, ergaben in mäßiger Ausbeute nicht kristallisierende Präparate des β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylalkohols. Im ersteren Fall enthielt das Präparat eine kleine Menge Methoxyl, war also nicht vollständig entmethyliert worden, im zweiten Fall wurde als Vorlauf eine bei 110-120° (Bad) bei 0,01 Torr siedende, kristallisierte Verbindung erhalten, die unscharf bei 85—90° schmolz und wesentlich kohlenstoffreicher war als der gesuchte Alkohol (Gef. C 66,2, H 6,3). Vielleicht lag unreines 3,4-Dioxystyrol vor. Im letzten Fall wurde immerhin eine 53-proz. Ausbeute an im Hochvakuum bei 160—165° unter 0,003 Torr destillierendem β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylalkohol erhalten. Aus allen drei Präparaten ließ sich mit p-Nitrobenzoylchlorid ohne Schwierigkeit die nachstehend beschriebene, bei 183° schmelzende Tri-p-nitrobenzoylverbindung darstellen.

Zum Konstitutionsbeweis wurde eine Probe des β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylalkohols durch Methylieren mit Dimethylsulfat und Alkali in den β-(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthylalkohol zurückverwandelt. Hierzu wurden 0,5 g reiner Alkohol vom Schmp. 81—83° mit 2,7 g frisch destilliertem Dimethylsulfat in einem mit Thermometer und Tropftrichter versehenen kleinen Kjeldahlkolben auf 40° Innentemperatur erwärmt und langsam unter Schütteln 4 ccm 2n-Natronlauge zugetropft. Nach erneuter Zugabe von weiteren 7 ccm 2n-Natronlauge wurde 10 Minuten auf 80° erwärmt. Die mit Pottasche gesättigte alkalische Lösung wurde ausgeäthert, der Äther über Natriumsulfat getrocknet und der nach dem Abdampfen erhaltene Rückstand im Kugelrohr bei 0,001 Torr destilliert. Bei einer Luftbadtemperatur von 120—130° ging ein farbloses Öl (0,4 g = 70 Proz. d. Th.) über, das beim Kühlen in Eis kristallisierte. Da der Schmp. des noch schmierigen Rohprodukts nicht bestimmt werden konnte, wurde es wie oben beschrieben über den p-Nitrobenzoesäureester gereinigt. Der Ester schmolz bei 85—86° und gab mit einem Vergleichspräparat keine Depression. Aus ihm wurde durch Verseifung mit methanolischem Kaliumhydroxyd reiner β-(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthylalkohol vom Rohschmp. 47° (Sintern ab 43°; Mischprobe mit Kontrollpräparat) erhalten.

Zum Vergleich wurde schließlich auch noch der *p-Nitrobenzoesäureester des α-(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthylalkohols*[6]) dargestellt. Er schmolz nach dem Umkristallisieren aus Methanol konstant bei 85—86°, also ebenso wie der isomere p-Nitrobenzoesäureester des β-(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthylalkohols, gibt aber mit diesem eine starke Schmelzpunktsdepression von 15—20°.

---

[13]) Nach E. Späth, B. **47**, 766 (1914).
[14]) Diplomarbeit Georg Göttmann, Techn. Hochschule Darmstadt 1943.

Tri-p-nitrobenzoesäureester des β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylalkohols (N.)

Die Lösung von 0,7 g β-(3,4-Dioxyphenyl)-äthylalkohol in 10 ccm trockenem Pyridin wurde unter dauerndem Schütteln und unter Eiskühlung allmählich mit der Lösung von 3,8 g p-Nitrobenzoylchlorid in 15 ccm trockenem, alkoholfreiem Chloroform versetzt, anschließend 15 Minuten auf dem Wasserbade erhitzt, nach dem Abkühlen mit Eisstückchen und 10 ccm Wasser versetzt, mit Sodalösung alkalisch gemacht und mit Chloroform oder mit viel Äther ausgeschüttelt. Die Reinigung der Ätherlösung erfolgte wie bei der Darstellung des p-Nitrobenzoesäureesters des β-(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthylalkohols. Der nach dem Abdestillieren der Chloroform-Ätherlösung kristallisiert zurückbleibende Tri-p-nitrobenzoesäureester (2,5 g = 93 % d. Th.) schmolz roh bei 181° (Sintern ab 177°), nach einmaligem Umkristallisieren aus Eisessig (2,3 g) konstant bei 181—183°.

$C_{29}H_{19}O_{12}N_3$ (601,5) Ber. C 57,90 H 3,16
Gef. „ 57,91 „ 3,23.

Zur Konstitution der Salpetersäureester

Von *Rudolf Criegee* und *Werner Schnorrenberg*

(Aus dem Chemischen Institut der Techn. Hochschule Karlsruhe)

[Eingelaufen am 29. September 1948]

Von Zeit zu Zeit taucht in der Literatur die Ansicht auf, daß die Salpetersäureester nicht die ihnen üblicherweise zugeschriebene Konstitution R-O-NO_2 hätten, sondern als Peroxydnitrite R-OO-NO aufzufassen seien. So tritt noch kürzlich H. Staudinger in seiner Schrift „Über die makromolekulare Chemie der Cellulosenitrate“[1]) für eine derartige Formulierung ein. Als Argument dient neben den refraktometrischen Messungen von Brühl[2]) vor allem die Tatsache, daß die Verbindungen zwar aus Alkoholen und Salpetersäure entstehen, daß hingegen bei ihrer alkalischen Spaltung meist Nitrit und ein Oxydationsprodukt des Alkohols gebildet werden. Zwar haben vor kurzem G. Champetier und P. L. Clément[3]) durch Messung der Ultrarot-Spektren starke Beweisgründe für die Nitratformel geliefert; trotzdem schien uns eine erneute chemische Prüfung der Frage nicht überflüssig zu sein.

Ein geeignetes Untersuchungsobjekt glaubten wir im Dekalinperoxyd (I)[4]) zu besitzen. Wie kürzlich gezeigt[4,5]) liefert diese Verbindung schön kristallisierte Ester und wir hielten es daher nicht für ausgeschlossen, auch ihren Salpetrigsäureester zu gewinnen und prüfen zu können, ob er von dem aus 9-Dekalol (V) und Salpetersäure zu erwartenden Reaktionsprodukt verschieden sei.

---

[1]) Herder-Druckerei, Freiburg 1945.
[2]) B. 31, 1350 (1898).
[3]) C. rend. 224, 199 (1947).
[4]) R. Criegee, B. 77, 22 (1944).
[5]) R. Criegee, A. 560, 127 (1948).

Läßt man Dekalinperoxyd in Ätherlösung bei —20° mit Äthylnitrit reagieren und dampft anschließend das Lösungsmittel i. V. ab, so erstarrt der Rückstand zu einer farblosen Kristallmasse. Die Substanz zeigt nach dem Umkristallisieren aus Methanol den Schmp. 60° und gibt bei der Analyse Werte, die mit der erwarteten Summenformel $C_{10}H_{17}O_3N$ im Einklang stehen.

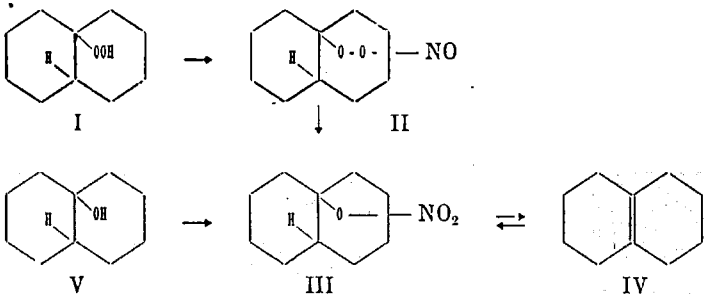
Zwischen den beiden hauptsächlich in Frage kommenden Konstitutionen (Peroxyd-nitrit II oder Dekalol-nitrat III) entscheiden die folgenden Reaktionen:

1. Die Substanz ist zwar bei 0° wochenlang haltbar, zersetzt sich aber bei sommerlicher Zimmertemperatur oft schon im Verlauf einiger Stunden. Dabei bilden sich zwei flüssige Schichten. Die obere ist ein ungesättigter Kohlenwasserstoff, der durch sein Dibromid und sein blaues Nitrosochlorid als 9,10-Oktalin (IV) identifiziert wurde. Die untere bräunliche Schicht bestand aus *Salpetersäure*.
2. Auch beim Stehen unter verd. wäßriger Natronlauge bei Raumwärme verflüssigen sich die Kristalle schnell; das gebildete Öl erwies sich wieder als Oktalin, die wässrige Schicht enthielt nur *Nitrat*, dagegen kein Nitrit.
3. Die Umsetzung mit wasserfreiem Kaliumacetat in abs. Alkohol in der Kälte lieferte ebenfalls Kalium*nitrat*, das sich in reiner Form abschied. Aus der Mutterlauge ließ sich statt Dekalolacetat nur Oktalin und Essigsäure gewinnen.
4. Die katalytische Hydrierung bei Gegenwart von Platinoxyd nach Adams in alkoholischer Lösung erfolgte nur sehr langsam. Außer Ammoniak und Ammonnitrat konnte Dekalin als Reaktionsprodukt isoliert werden.
5. Wässrige Kaliumjodidlösung setzt bei Gegenwart von Säure kein Jod in Freiheit. Mit Natriumjodid in Eisessiglösung erfolgt eine ganz langsame Jodausscheidung. Offenbar kommt sie durch die oben erwähnte Abspaltung von Salpetersäure zustande; Salpetersäure wirkt nämlich unter diesen Umständen auf Jodide stark oxydierend.

Die Reaktionen 1—3 zeigen den Zusammenhang unseres Esters mit der Salpetersäure. In keinem Fall ließen sich auch nur Spuren von Nitrit nachweisen, was bei einem Salpetrigsäureester eines Peroxyds sicher der Fall wäre. Reaktion 4, die katalytische Hydrierung, sollte bei einem Peroxyd-nitrit unter hydrierender Aufspaltung der 0-0-Bindung zu 9-Dekalol führen, genau so wie es bei dem Benzoat des Dekalinperoxyds[5]) der Fall ist; schon die äußerst langsame Wasserstoffaufnahme deutet darauf hin, daß keine Peroxyd-Gruppierung vorhanden ist. Das Dekalin verdankt vielleicht seine Entstehung einer Hydrierung des nach 1) langsam entstandenen Oktalins. Schließlich ist das Verhalten gegen Kaliumjodid völlig unvereinbar mit einer Peroxyd-nitritstruktur;

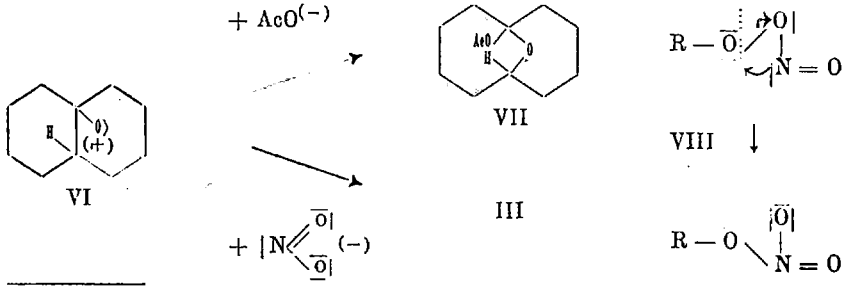
beide Hälften eines solchen Moleküls müßten ja schnell Jod in Freiheit setzen.

Somit sprechen alle Reaktionen dafür, daß die Substanz vom Schmp. 60° ein wahres 9-Dekalol-nitrat (III) ist. Dieser Schluß wird durch zwei Synthesen bestätigt. *trans*-9-Dekalol (V) gibt beim Behandeln mit 98% Salpetersäure in Methylenchlorid bei —20° nach der Methode von A. Michael und Carlson[6]) einen Ester, der mit obigem in allen Eigenschaften identisch ist, und schließlich entsteht dieselbe Verbindung auch durch Anlagerung von 98-proz. Salpetersäure an die Doppelbindung des 9,10-Oktalins (IV).



I II V III IV

Die Bildung von Dekalolnitrat aus Dekalinperoxyd und Äthylnitrit ist nur so zu deuten, daß das zuerst gebildete Peroxyd-nitrit (II) eine spontane Umlagerung erfahren hat. Diese ist leicht mit einer Polarisierung der 0-0-Bindung zu verstehen, wie sie bei der Umlagerung anderer Dekalinperoxydester zur Erklärung angenommen werden mußte[5]). Während bei diesen aus dem Kation VI Derivate des Oxido-cyclodekans (VII) entstanden, tritt im Falle des Salpetrigsäureesters die Stabilisierung durch eine erneute Anlagerung des NO_2-Restes — nunmehr aber mit dem einsamen Elektronenpaar des N-Atoms — an das kationische Sauerstoffatom ein. Die Umlagerung läßt sich am einfachsten durch das Schema VIII veranschaulichen.



[6]) J. Am. Chem. Soc. 57, 1268 (1935).

Man hat in dem Vorgang eine intramolekulare Oxydation des Nitritrestes zu einem Nitratrest durch den peroxydischen Sauerstoff zu sehen. Daß eine so stark oxydierende und eine stark reduzierende Gruppe in unmittelbarer Nachbarschaft im selben Molekül offenbar miteinander nicht verträglich sind, wird dadurch unterstrichen, daß auch unter noch milderen Bedingungen kein Anzeichen für die Existenz eines Peroxydnitrits gefunden werden konnte. Daß die *freie* persalpetrige Säure nach den Arbeiten von K. Gleu[7]) bei 0° wenigstens einige Sekunden haltbar ist, läßt sich mit der geringeren Polarisierung der O—O-Bindung in O=N—OO—H gegenüber O=N—OO—R verstehen; denn der gleichen „negativen" Gruppe O=N— steht im Falle der Ester der im Vergleich zum H-Atom „positivere" Alkylrest gegenüber.

Die Konstitution des auf den verschiedenen Wegen gewonnenen Körpers vom Schmp. 60° als eines wahren Dekalolnitrats läßt sich nun ohne weiteres auf die gewöhnlichen Salpetersäureester übertragen. Zunächst hat die von Baeyer und Villiger[8]) beobachtete Bildung von Äthylnitrat aus Äthylhydroperoxyd und Alkylnitrit keine Beweiskraft für eine Peroxyd-nitrit-Struktur; denn hier ist natürlich mit der gleichen Umlagerung wie oben zu rechnen[9]). Aber auch das zum Teil verschiedene Verhalten von Dekalolnitrat und den bisher bekannten Salpetersäureestern ist bei gleicher Konstitution leicht zu deuten. Die leichte Abspaltung der Salpetersäure in der erstgenannten Verbindung beruht auf der *tertiären* Bindungsart sowohl des Nitratrestes wie des benachbarten H-Atoms. Sie ist auch in alkalischer Lösung die ausschließliche Reaktion. Bei den Nitraten *primärer* und *sekundärer* Alkohole hingegen findet unter diesen Bedingungen eine intramolekulare Oxydoreduktion statt, die zu Nitrit und einem Oxydationsprodukt des Alkohols führt.[10]) Sie ist in Parallele zu setzen zu den bekannten Oxydoreduktionen von Nitroverbindungen wie Nitrotoluol oder Nitro-benzylalkohol, die auch unter dem Einfluß von Alkalien stattfinden[11]). Wird die Alkalibehandlung bei Gegenwart von Reduktionsmitteln wie Mercaptan, Arsenit oder Bisulfit ausgeführt, so werden diese statt des Alkohols vom Salpetersäurerest oxydiert[12]). *Das gesamte alte und neue Tatsachenmaterial scheint uns danach mit einer Formulierung der Salpetersäureester als Verbindungen der Konstitution RO-NO_2 im Einklang zu stehen.*

[7]) Z. anorg. Ch. 179, 233 (1929); 223, 305 (1935).

[8]) B. 34, 755 (1901).

[9]) Baeyer selber nahm auch eine primäre Bildung von Peroxyd-nitrit mit anschließender Umlagerung zum Nitrat an.

[10]) Die alkalische *Verseifung* der Salpetersäureester scheint ein so extrem langsamer Vorgang zu sein, daß er gegenüber den Konkurrenzreaktionen nicht zum Zuge kommt.

[11]) O. Neunhoeffer in Schwabs Handbuch der Katalyse, Bd. VII/I, 782 (1943).

[12]) P. Klason u. T. Carlson, B. 40, 4183 (1907). A. Gutmann, B. 41, 2052 (1908). A. Majrich, C. 1934, I, 677.

Für die *Konfiguration* unseres Nitrates ist die Bildung aus dem *trans*-Dekalinperoxyd über sein Nitrit hinweg beweisend. Denn bei der erwähnten Umlagerung wird die Bindung zwischen C_9 und dem daran haftenden O-Atom nicht berührt; eine Waldensche Umkehrung an diesem C-Atom kommt also nicht in Frage. Es handelt sich demnach um das Nitrat das *trans*-9-Dekalols. Bei der Entstehung dieses Körpers durch Veresterung von Dekalol mit Salpetersäure ist also — was an sich denkbar gewesen wäre — ebenfalls kein Konfigurationswechsel eingetreten. Mit der trans-Stellung von Nitratrest und H-Atom an C_9-C_{10} steht auch sowohl die leichte Abspaltbarkeit von Salpetersäure in Einklang wie die glatte Bildung des Nitrats durch Anlagerung von Salpetersäure an Oktalin; denn bekanntlich verlaufen Abspaltungen und Anlagerungen von H-X bevorzugt als *trans*-Reaktionen. Schließlich liefert der Verlauf der eben genannten Anlagerung eine Bestätigung der zuerst von Michael[6]) gefundenen Tatsache, daß reine Salpetersäure sich als $H—ONO_2$ und nicht als $HO—NO_2$ an ungesättigte Körper bindet.

Beschreibung der Versuche

trans-9-Dekalolnitrat aus Dekalinperoxyd und Äthylnitrit.

2 g Dekalinperoxyd[4]) in 20 ccm abs. Äther wurden bei —20° mit 2 ccm über Pottasche getrocknetem Äthylnitrit versetzt. Nach 24 stündigem Stehen bei der gleichen Temperatur wurden der Äther und das überschüssige Äthylnitrit durch Evakuieren entfernt, ohne daß die Temperatur dabei über 0° stieg. Dabei schied sich das Dekalolnitrat als farbloser Kristallbrei ab. Es wurde nun schnell abgesaugt und mit eiskaltem Methanol gewaschen.

Ausbeute 450 mg = 19% d. Th. Die Substanz bildet kleine zusammengewachsene Prismen; sie ist löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln, auch in Petroläther, schwerlöslich in kaltem Eisessig und kaltem Alkohol, unlöslich in Wasser. Zum Umkristallisieren eignet sich am besten Methanol, das 1% KOH enthält; dabei soll die Temperatur nicht über 30° gesteigert werden, Abkühlen auf —20° ist zweckmäßig. Der Körper ist etwas flüchtig und besitzt einen campherartigen Geruch. Der Schmp. wird je nach der Schnelligkeit des Erhitzens verschieden gefunden; die niederste Temperatur, bei der gerade 30 Sekunden nach dem Eintauchen in das vorgeheizte Bad Schmelzen (u. Zers.) eintritt, ist 60°.

$C_{10}H_{17}O_3N$ (199,2) Ber. N 7,03 Gef. 7,34.

Versucht man, die gleiche Reaktion bei —40° auszuführen, so gewinnt man fast das gesamte Dekalinperoxyd unverändert zurück.

trans-9-Dekalolnitrat aus trans-9-Dekalol.

Nach der Methode von Michael[6]) wurden 3,5 g *trans*-9-Dekalol[13]) in wenig Methylenchlorid gelöst und bei —15° unter Turbinieren tropfen-

[13]) Aus Dekalinperoxyd durch katalytische Hydrierung in Alkohol bei Gegenwart von Platinoxyd bei Normaldruck gewonnen.

weise mit einer Lösung von 3,0 g 98-proz. Salpetersäure in 5 ccm Methylenchlorid versetzt. Nach einer Reaktionsdauer von 30 Minuten wurde mit festem Bicarbonat neutralisiert und die filtrierte Lösung mit Natriumsulfat getrocknet; nach dem Verdampfen des Lösungsmittels bei 0° kristallisierte das Dekalolnitrat aus. Ausbeute (nach dem Auswaschen des Rohprodukts mit kaltem Methanol) 1,35 g = 30% d. Th. Schmp. und Mischschmp. 60°.

trans-9-Dekalolnitrat aus 9,10-Oktalin

Das benötigte Oktalin wurde einfacher als nach der Vorschrift von W. Hückel[14]) durch Wasserabspaltung aus trans-9-Dekalol gewonnen: 26 g Dekalol wurden mit 47 g wasserfreier Oxalsäure 3 Std. auf 130—140° erhitzt. Das durch Wasserdampfdestillation isolierte Oktalin wurde durch Vacuumdestillation gereinigt. Eine Reinigung über das Nitrosochlorid erübrigt sich in diesem Fall. Ausbeute 19 g = 83% d. Th. $Kp._{11}$ 72—73°; d_4^{20} 0,9160.

2 g dieses Oktalins in 10 ccm Methylenchlorid wurden bei —20° tropfenweise mit einer Lösung von 0,97 g 98-proz. Salpetersäure in 10 ccm Methylenchlorid versetzt. Nach 2 Stunden wurde mit Bicarbonat neutralisiert und das Lösungsmittel nach dem Trocknen durch Evakuieren entfernt. Das zurückbleibende Öl kristallisierte nach dem Impfen sofort durch. Nach dem Waschen mit Methanol wurden 0,6 g (21%) reines Dekalolnitrat vom Schmp. 60° erhalten.

Thermische Zersetzung von Dekalolnitrat. Obwohl die Verbindung in kleinen Mengen durch Vacuumwasserdampfdestillation, ja sogar durch Hochvacuumdestillation ($Kp._{0,05}$ 60—63°) gereinigt werden kann, zersetzen sich einige Gramme beim Aufbewahren bei Zimmertemperatur in wenigen Stunden. Dabei tritt Verflüssigung und Braunfärbung ein. Von den beiden sich bildenden Schichten wurde die obere, hellere durch ihr Dibromid vom Schmp. 162° und ihr blaues Nitrosochlorid vom Schmp. 87°[14]) als 9,10-Oktalin identifiziert. Die untere, dunkler gefärbte Schicht gab alle Reaktionen auf Salpetersäure.

Dekalolnitrat und verd. Alkali. 0,2 g Substanz wurden mit 10 ccm 2n-Natronlauge unter gelegentlichem Umschütteln 40 Stunden stehen gelassen. Das dabei gebildete Öl wurde in Äther aufgenommen und mit einer Lösung von Brom in Tetrachlorkohlenstoff in das Dibromid des 9,10-Oktalins vom Schmp. 162° übergeführt. In der wässrigen Schicht ließ sich nur Nitrat, dagegen kein Nitrit nachweisen.

Reaktion von Dekalolnitrat mit Kaliumacetat. 0,5 g Substanz und 0,25 g geschmolzenes Kaliumacetat, beide in je 10 ccm abs. Alkohol gelöst, wurden zusammengegeben. Nach kurzer Zeit begann die Abscheidung eines farblosen Salzes. Nach 24 Stunden wurde abgesaugt: 100 mg reines Kaliumnitrat. Im Filtrat wurde in einem aliquoten Teil durch Titration mit Natronlauge die gebildete Essigsäure bestimmt; für die ganze Lösung ergaben sich danach 135 mg = 90%. Die Hauptmenge der Lösung wurde mit Brom in Tetrachlorkohlenstoff versetzt und dann zur Trockne gedampft. Durch Auskochen mit Essigester wurde Oktalin-dibromid vom Schmp. 162° isoliert; das Ungelöste erwies sich als Rest des Kaliumnitrats.

[14]) A. 474, 134 (1929).

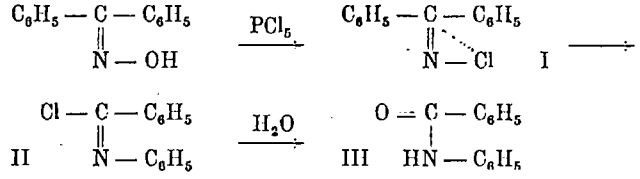
Zur Stereochemie der Halogenimine II[1])

Die Beckmannsche Umlagerung der Keton-chlorimine[2])

von *Walter Theilacker* und *Hugo Mohl*[3])

[Eingelaufen am 1. Oktober 1948]

Keton-chlorimine sind von A. Hantzsch[4]) als Zwischenprodukte der Beckmannschen Umlagerung von Ketoximen angenommen worden, z. B.:



Diese Annahme ist von verschiedenen Seiten geprüft worden und es hat sich dabei herausgestellt, daß die Ansicht von Hantzsch nicht zu Recht besteht, denn Ketonchlorimine werden unter den üblichen Bedingungen, z. B. durch Phosphorpentachlorid oder durch Erhitzen auf 100° nicht umgelagert[5]). Beckmannsche Umlagerung ist, wenn überhaupt, dann nur unter sehr extremen Bedingungen in geringem Umfange durchführbar, z. B. durch Erhitzen auf 200° [6]) oder durch Schmelzen mit Kaliumhydroxyd[7]), wobei in beiden Fällen weitgehende Zersetzung eintritt. Diese Reaktionsträgheit der Ketonchlorimine ist sicher nicht auf einen prinzipiellen Unterschied von den Oximen zurückzuführen, denn Aldehyd-chlorimine zerfallen z. B. glatt in Nitril und Chlorwasserstoff bei der Einwirkung von Basen oder beim Erhitzen[8]). Es war deshalb zu erwarten, daß auch die Beckmannsche Umlagerung der Ketonchlorimine bei Anwendung eines geeigneten Reagenzes durchführbar ist.

Geht man von der Annahme aus, daß die Wirkung verschiedener Reagenzien, z. B. von PCl_5, bei der Beckmannschen Umlagerung auf *Komplexbildung* beruht, dann ist eine umlagernde Wirkung bei den

[1]) I. Mitt. W. Theilacker u. K. Fauser, A. **539**, 103 (1939).

[2]) S. dazu W. Theilacker, Angew. Chem. **51**, 834 (1938).

[3]) Für die Gewährung eines Stipendiums ist Herr Dr. Mohl der Justus Liebig-Gesellschaft zu Dank verpflichtet.

[4]) B. **24**, 23 (1891).

[5]) P. P. Peterson, Amer. chem. J. **46**, 329 (1911); J. Stieglitz u. A. Stagner, Am. chem. Soc. **38**, 2056, Anm. 3 (1916); J. Vosburgh, Am. chem. Soc. **38**, 2094 (1916).

[6]) J. Stieglitz, Am. chem. J. **40**, 43 (1908).

[7]) M. Kuhara, N. Agatsuma u. K. Araki, Memoirs Coll. Science, Kyoto, Imp. Univ. Serie A, **3**, 1 (1917).

[8]) C. R. Hauser u. Mitarb., Am. chem. Soc. **52**, 2050, 4158, 4517 (1930); **55**, 4526 (1933); **57**, 567 (1935).

Keton-chloriminen am ehesten mit einem stark zur Komplexbildung neigenden Chlorid zu erreichen. Die stärkste Wirkung in dieser Hinsicht besitzt nach Untersuchungen von H. Meerwein[9]) das *Antimonpentachlorid.*

Läßt man auf eine Lösung von *Benzophenon-chlorimin* (I) in Tetrachlorkohlenstoff oder besser in Chloroform *Antimonpentachlorid* bei 0° einwirken, so erhält man in fast quantitativer Ausbeute eine in Tetrachlorkohlenstoff unlösliche, in Chloroform lösliche farblose *Additionsverbindung* im Verhältnis 1 : 1, die sich aus Tetrachloräthan umkristallisieren läßt. In dieser Verbindung ist das Benzophenongerüst noch unverändert enthalten, denn sie liefert bei der Umsetzung mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin quantitativ Benzophenon-2,4-dinitrophenylhydrazon. Die Additionsverbindung ist an der Luft beständig und überraschend stabil; Wasser, 15 proz. wässrige Weinsäurelösung, 20-proz. Salzsäure und 15-proz. methylalkoholische Salzsäure lassen sie bei Zimmertemperatur unverändert, während 15-proz. wäßrige Weinsäurelösung und 15-proz. methylalkoholische Salzsäure bei 100°, sowie 25-proz. Kalilauge und 25-proz. methylalkoholische Kalilauge bei Zimmertemperatur Zersetzung unter Bildung von Benzophenonimin bzw. von Benzophenon hervorrufen. Wäre Beckmannsche Umlagerung eingetreten, so hätte sich N-Phenyl-benzimidchlorid (II) und daraus durch Hydrolyse bei der Aufarbeitung Benzanilid (III) bilden müssen.

Stellt man das $SbCl_5$-Addukt des Benzophenon-chlorimins in Chloroform bei 0° dar und schüttelt die Lösung mit Eiswasser, dann lassen sich rund 80% des Chlorimins wieder zurückgewinnen; nimmt man jedoch die Darstellung in Tetrachlorkohlenstoff bei 0° vor und schüttelt das Reaktionsgemisch mit Eiswasser, so kann man ungefähr 5% Benzoesäure-[4-chloranilid] isolieren. Das letztere Produkt kann nur durch eine Beckmannsche Umlagerung entstanden sein. Nimmt man endlich die Umsetzung mit Antimonpentachlorid in Tetrachlorkohlenstoff bei 40—45° vor und zerlegt mit Eiswasser, so erhält man bis zu 75% *Benzanilid* (III), das schwach halogenhaltig ist. Die Beckmannsche Umlagerung des Benzophenon-chlorimins läßt sich also unter diesen Bedingungen verhältnismäßig glatt erreichen, wenn auch das Antimonpentachlorid, wie der schwache Halogengehalt des entstandenen Benzanilids beweist, in gewissem Umfang chlorierend auf das Umlagerungsprodukt einwirkt. Damit ist gezeigt, daß auch die *Keton-chlorimine zur Beckmannschen Umlagerung fähig* sind und keine Sonderstellung einnehmen.

Für die *Konfigurationsbestimmung* ist die Methode *nicht* brauchbar, da unter diesen Bedingungen sowohl das *α-*, wie das *β-p-Chlor-benzophenon-chlorimin* zu rund 50% dasselbe Gemisch von Benzoesäure-p-chloranilid und p-Chlorbenzoesäure-anilid liefert[10]). Offenbar tritt in

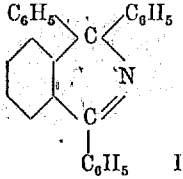
[9]) J. prakt. Chem. (2) **154**, 83 (1939).

[10]) Auch in diesem Falle wirkt das Antimonpentachlorid in sekundärer Reaktion chlorierend, denn der Chlorgehalt des Anilidgemisches liegt in beiden Fällen um 3% zu hoch.

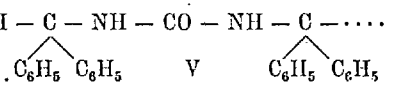
diesem Fall eine gegenseitige Umwandlung der beiden Stereoisomeren ineinander ein.

Da die Beckmannsche Umlagerung des Benzophenon-chlorimins mit Antimonpentachlorid bei erhöhter Temperatur verhältnismäßig glatt erfolgt, wurde das Verhalten des Chlorimins gegen *Phosphorpentachlorid* in siedendem Chloroform untersucht. Phosphorpentachlorid löst sich kaum in Chloroform, dagegen glatt in einer Lösung von Benzophenon-chlorimin in Chloroform unter Gelbfärbung, durch Zusatz von Tetrachlorkohlenstoff erhält man eine ölige Fällung, die rasch fest wird und wahrscheinlich die analoge *Additionsverbindung* darstellt. Sie wurde nicht näher untersucht. Erhitzt man die Chloroformlösung dieser Additionsverbindung zum Sieden und zerlegt mit Eiswasser, so läßt sich *kein* Benzanilid nachweisen. Auch die Einwirkung von *Aluminiumchlorid* auf Benzophenonchlorimin in siedendem Äther ergab keine Beckmannsche Umlagerung.

Bei der Darstellung des für die Herstellung des Benzophenonchlorimins erforderlichen *Benzophenonimin-chlorhydrats* aus Benzophenondichlorid und Urethan[11]) wurde versucht, das Urethan durch Harnstoff zu ersetzen. Läßt man Dichlorid und Harnstoff im Verhältnis 1:2 aufeinander einwirken, so entsteht in bescheidener Menge Benzophenon-imin-chlorhydrat, beim Verhältnis 1:1 ist die Ausbeute daran gering, dagegen entsteht unter diesen Bedingungen ebenfalls in bescheidener Menge eine ba-



IV



V

sische Substanz von der Zusammensetzung $C_{26}H_{19}N$, die auf Grund ihrer Entstehung ein *Triphenyl-iso-indolenin* (IV) sein dürfte. Das Hauptprodukt der Reaktion ist in beiden Fällen eine weiße amorphe Substanz, die bei 270° noch nicht geschmolzen ist und sich in heißem Wasser unverändert löst. Sie ist wahrscheinlich ein *polymeres Produkt* von der Zusammensetzung V.

Versuchsteil

$SbCl_5$-Additionsprodukt des Benzophenonchlorimins

6,8 g Chlorimin in 110 ccm Chloroform werden tropfenweise in eine Lösung von 13,6 g (~ 1,5 Mol.) Antimonpentachlorid in 45 ccm Chloroform unter Eiskühlung und dauerndem Umschütteln eingetragen[12]). Man läßt noch eine Stunde bei 0° stehen, filtriert den entstandenen Niederschlag ab und wäscht ihn gründlich mit Chloroform. 4,95 g schwach gelb gefärbte Substanz vom Fp. 196°. Das Filtrat einschließlich der Waschflüssigkeit wird mit viel Chloroform-Tetrachlorkohlenstoff (1:2) versetzt, der entstandene Niederschlag abgesaugt und zweimal mit Tetrachlorkohlenstoff gewaschen. 6,5 g reinweiße Substanz vom Schmp. 196°. Durch Einengen der Mutterlauge erhält man noch 2,9 g gelbe Kristalle, die zwischen 180° und 190° schmelzen. Gesamtausbeute 14,35 g (88% d. Th.). Aus Tetrachloräthan farblose Nadeln oder Blättchen vom Schmp. 199,5°.

$C_{13}H_{10}NCl \cdot SbCl_5$ (514,6)	Ber.	C	30,31	H	1,96	N	2,72	Cl	41,34	Sb	23,66
	Gef.	,,	30,38	,,	2,22	,,	2,90	,,	41,18	,,	24,1.

[11]) A. Hantzsch u. F. Kraft, B. 24, 3516 (1891).

[12]) Bei allen Operationen mit Antimonpentachlorid wurde für Feuchtigkeitsausschluß Sorge getragen.

Umsetzung mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin. Zu 1 g $SbCl_5$-Addukt wird eine mit einigen Tropfen konz. Salzsäure versetzte Lösung von 1,2 g (3 Mol.) 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 125 ccm Alkohol gegeben. Man erhitzt 20 Minuten zum Sieden, läßt über Nacht stehen, filtriert das entstandene Hydrazon ab und wäscht es mit wenig Alkohol. 0,6 g (92% d. Th.) orangerote Kristalle vom Schmp. 235—236°, die mit *Benzophenon-2,4-dinitro-phenylhydrazon* (Schmp. 237°) keine Schmelzpunktsdepression geben.

Umsetzung mit verschiedenen Reagenzien. Man löst 1 g des $SbCl_5$-Addukts in 2—3 ccm eiskaltem Methanol, versetzt sofort mit je 30 ccm Wasser-Salzsäure 1:1, 15proz. wäßr. Weinsäurelösung oder 15proz. methylalkoholischer Salzsäure und schüttelt jeweils eine Stunde. 0,87 g, 0,85 g, 0,94 g bzw. 0,57 g unveränderte Substanz mit etwas niedrigerem Schmp. wurden zurückgewonnen. Nimmt man die Einwirkung der Weinsäurelösung und der methylalkoholischen Salzsäure bei 100° vor, so erhält man ölige Reaktionsprodukte, aus denen sich im ersteren Falle 76% d. Th. an Benzophenon isolieren lassen. Läßt man unter analogen Bedingungen 25proz. wäßrige bzw. methylalkoholische Kalilauge einwirken, so läßt sich ebenfalls nur Benzophenon erhalten (57% bzw. 50% d. Th.).

Einwirkung von Antimonpentachlorid auf Benzophenon-chlorimin unter verschiedenen Bedingungen.

a) *In Chloroform bei 0°.* In eine eisgekühlte Lösung von 2 g Benzophenon-chlorimin in 30 ccm Chloroform läßt man eine eiskalte Lösung von 8 g (~ 3 Mol.) Antimonpentachlorid in 20 ccm Chloroform eintropfen, hält noch eine Stunde bei 0°, zersetzt mit Eis + Wasser und schüttelt das Gemisch 2 Stunden.

Der weiße anorganische Niederschlag wird abgesaugt, die Chloroformlösung abgetrennt und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels bleibt ein gelbes Öl zurück, das nach längerem Stehen völlig erstarrt. 1,56 g von Fp. 37°, die mit *Benzophenon-chlorimin* keine Schmelzpunktsdepression ergeben (77% d. Th.).

b) *In Tetrachlorkohlenstoff bei 0°.* Eine Lösung von 2 g Benzophenon-chlorimin in 30 ccm Tetrachlorkohlenstoff wird unter Eiskühlung mit 4 g (~ 1,5 Mol.) $SbCl_5$ in 10 ccm CCl_4 tropfenweise versetzt, wobei ein blaßgelber Niederschlag ausfällt, der sich allmählich braungelb färbt. Man läßt 1 Stunde bei 0° stehen, zersetzt mit Eis, schüttelt das so erhaltene Gemisch 1 Stunde, filtriert den schwach gelb gefärbten Niederschlag ab, wäscht ihn mit Wasser und Sodalösung und trocknet ihn auf Ton. Dieses Gemisch aus anorganischer und organischer Substanz wird mit 20 ccm Alkohol ausgekocht, die alkoholische Lösung mit Tierkohle gekocht und stark eingeengt. Beim Abkühlen scheiden sich 0,1 g farblose Kristalle vom Schmp. 187° aus, die auf Grund der Mischprobe identisch sind mit *Benzoesäure-(4-chlor-anilid)* (Schmp. 192°). Die Lösung wurde nicht aufgearbeitet.

Bei einem anderen Versuch wurden zunächst kleine Drusen vom Schmp. 130—142° erhalten, die beim nochmaligen Kristallisieren aus Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. 181—184° liefern, die mit Benzoesäure-[4-chlor-anilid] keine Schmelzpunktsdepression geben.

c) *In Tetrachlorkohlenstoff bei 40—45°.* In eine 40—45° warme Lösung von 4 g Benzophenon-chlorimin in 45 ccm CCl_4 wird eine Lö-

sung von 6 g (~ 1,5 Mol.) $SbCl_5$ in 15 ccm CCl_4 unter stetem Umschütteln eingetropft. Es bildet sich sofort ein blaßgelber Niederschlag, der sich im Laufe der Reaktion etwas dunkler färbt. Man hält noch eine halbe Stunde bei 45°, läßt über Nacht bei gew. Temperatur stehen, setzt 50 ccm 15-proz. wäßr. Weinsäurelösung zu und schüttelt 1 Stunde. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser und Tetrachlorkohlenstoff gewaschen und getrocknet; er ist frei von anorganischer Substanz, schmilzt bei 136—142° und besteht aus rohem *Benzanilid* (2,75 g = 75% d. Th.). Nach einmaligem Umkristallisieren aus Alkohol schmilzt die Substanz bei 156—157° und gibt keine Schmelzpunktsdepression mit Benzanilid (Schmp. 162°), ist jedoch noch schwach halogenhaltig!

Aus der Mutterlauge erhält man nach dem Verjagen des Lösungsmittels ein braunes Öl, das langsam Kristalle abscheidet. Man nimmt mit wenig CCl_4 auf, filtriert die Kristalle ab und wäscht sie mit wenig CCl_4. 0,04 g rohes *Benzanilid* vom Schmp. 135 bis 137° (1% d. Th.). Aus der Mutterlauge wird der Tetrachlorkohlenstoff abgedampft, der Rückstand in Alkohol aufgenommen und in üblicher Weise in das 2,4-Dinitrophenylhydrazon übergeführt: 0,3 g vom Schmp. 234—235°, entsprechend 4% Benzophenon-chlorimin.

Einwirkung von Antimonpentachlorid auf die stereoisomeren p-Chlor-benzophenonchlorimine bei 40—45°.

1 g Chlorimin in 15 ccm Tetrachlorkohlenstoff, dazu bei 40—45° tropfenweise unter Umschütteln 1,8 g (1,5 Mol.) Antimonpentachlorid in 5 ccm Tetrachlorkohlenstoff. Blaßgelbe Fällung, die rasch dunkler wird. Nach halbstündigem Stehen bei 45° wird mit Eis + Wasser zersetzt, die abgeschiedene Substanz abfiltriert, mit Wasser gewaschen, auf Ton getrocknet und zweimal mit Alkohol ausgekocht. Die alkoholische Lösung wird mit Tierkohle gekocht und stark eingeengt.

α-Chlorimin (Schmp. 105°). 1. Fraktion 0,25 g vom Schmp. 159—162°, 2. Fraktion 0,20 g vom Schmp. 157—159°, 3. Fraktion 0,03 g vom Schmp. 148—152°, Rückstand zähe Schmiere. Ausbeute 0,48 g (52% d. Th.) *Chlorbenzanilid*, die nach nochmaligem Umkristallisieren aus Alkohol bei 168—170° schmelzen und weder mit *Benzoesäure-4-(chlor-anilid)* (Schmp. 192°), noch mit *(4-Chlor-benzoesäure)-anilid* (Schmp. 198°) Schmelzpunktsdepression ergeben.

$C_{13}H_{10}ONCl$ (231,6) Ber. Cl 15,32 Gef. 18,19.

β-Chlorimin (Schmp. 55°). 1. Fraktion 0,20 g vom Schmp. 165—167°, 2. Fraktion 0,10 g vom Schmp. 160—163°, 3. Fraktion 0,05 g vom Schmp. 157—160°, 4. Fraktion 0,01 g vom Schmp. 140—150°, Rückstand zähe Schmiere. Ausbeute 0,36 g (49% d. Th., nur 0,8 g Chlorimin angewandt!) *Chlorbenzanilid*, die nach erneuter Kristallisation aus Alkohol bei 168—170° schmelzen und sich wie das Produkt aus α-Chlorimin verhalten.

$C_{13}H_{10}ONCl$ (231,6) Ber. Cl 15,32 Gef Cl 18,72

Aus den Mutterlaugen wird das Lösungsmittel verjagt, der Rückstand in üblicher Weise mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin behandelt. 0,06 g bzw. 0,05 g p-Chlorbenzophenon-2,4-dinitrophenylhydrazon vom Schmp. 194—210° (Gemisch zweier Stereoisomerer!), entsprechend 4% Chlorimin.

Einwirkung von Harnstoff auf Benzophenondichlorid.

a) 12 g Benzophenondichlorid (1 Mol.) und 6 g Harnstoff (2 Mol.) werden im Ölbad erhitzt, bei 220—225° tritt heftige Reaktion unter Entwicklung von Chlorwasserstoff ein. Das erstarrte Reaktionsprodukt wird zur Entfernung von Benzophenon

zweimal mit heißem Benzol ausgezogen und dann im Soxhlet mit Chloroform extrahiert. Der weiße Rückstand (6,3 g) schmilzt bei 270° noch nicht und sublimiert langsam, die Substanz löst sich fast ganz in heißem Wasser und scheidet sich beim Erkalten wieder ab. Aus der Chloroformlösung fallen auf Zusatz von viel Ligroin 2,5 g weiße, in Äther und Benzol unlösliche Substanz, deren Lösung in Wasser beim Erwärmen Benzophenon abscheidet (*Benzophenonimin-chlorhydrat*).

b) 10 g Benzophenondichlorid (1 Mol.) und 2,5 g Harnstoff (1 Mol.) analog behandelt, die Reaktion setzt bei 210—215° ein und ist weniger heftig. Die Chloroformlösung enthält dieses Mal nur sehr wenig (0,7 g) Substanz, dagegen hinterläßt die Benzollösung beim Verdampfen 1,5 g einer weißen Substanz vom Schmp. 136—142°, die nach mehrfachem Umkristallisieren aus Methanol bei 145,5° schmilzt. Die Substanz ist leicht löslich in Chloroform und heißem Methanol, schwer löslich in kaltem Methanol, sie löst sich ferner in verd. Salzsäure und läßt sich mit Alkali wieder unverändert ausfällen; auch beim Erhitzen mit verd. Salzsäure wird die Substanz nicht verändert.

$C_{26}H_{19}N$ (345,2) Ber. C 90,38 H 5,55 N 4,06
Gef. „ 90,62 „ 5,72 „ 4,50.

Mol.-Gew. (in Campher nach Rast) Ber. 345,2 Gef. 415.

Die Beckmannsche Umlagerung bei Oxim-O-Äthern

Von *Walter Theilacker*, *Ingeborg Gerstenkorn*[1]) und *Friedrich Gruner*[2])

[Eingelaufen am 1. Oktober 1948]

Während bei den Oximen die Beckmannsche Umlagerung sich in der Regel ohne Schwierigkeiten durchführen läßt, ist die Neigung hierzu bei den Abkömmlingen der Oxime sehr verschieden. *Säurederivate* erleiden die Umlagerung leicht, Sulfonsäureverbindungen teils schon spontan bei Zimmertemperatur oder beim Erwärmen für sich oder in alkoholischer Lösung[3])[4]), teils bei der Verseifung[4]), während Säurederivate schwacher Säuren dazu der Mithilfe von Chlorwasserstoff bedürfen[5]). Pikryläther der Oxime lagern sich wiederum beim Erwärmen spontan um[6]).

Wesentlich anders verhalten sich die *Äther* der Oxime. *N-Äther* von Aldoximen lassen sich leicht nach Beckmann umlagern durch kurzes Erhitzen mit Essigsäureanhydrid bis nahe an den Siedepunkt des letzteren[7])[8]) oder durch kurzes Kochen mit Acetylchlorid in Benzol

[1]) Diplomarbeit Tübingen 1944.
[2]) Diplomarbeit Tübingen 1943.
[3]) H. Wege, B. **24**, 3537 (1891); M. Kuhara u. Mitarb., Mem. Coll. Sci. Kyoto, Imp. Univ. Serie A, **1**, 1, 105, 355 (1914—16); **3**, 1 (1917).
[4]) P. W. Neber u. Mitarb., B. **58**, 1236 (1925); A. **449**, 112 (1926); **467**, 54 (1928); G. Schroeter, B. **63**, 1308 (1930).
[5]) M. Kuhara, Mem. Coll. Sci. Engng., Kyoto Imp. Univ. **1**, 254 (1906—07); **2**, 387 (1910).
[6]) A. W. Chapman, Chem. Soc. **1933**, 806, **1934**, 1550, **1936**, 448.
[7]) O. L. Brady u. F. P. Dunn, Chem. Soc. **1926**, 2411; O. L. Brady u. L. Klein, Chem. Soc. **1927**, 878.
[8]) E. Beckmann, B. **23**, 3331 (1890); **26**, 2272 (1893); **37**, 4136 (1904); A. **365**, 208 (1909).

oder Aceton[8])[9]). Schwaches Erwärmen mit Benzoylchlorid, Phosphoroxychlorid oder Phosphorpentachlorid in Benzol oder Erhitzen mit Benzoesäureanhydrid auf 120—140° führt weniger glatt zum Ziel[8]). Bei o- und p- Nitrobenzaldoxim-N-aryläthern tritt Beckmannsche Umlagerung außerdem mit *alkoholischer* Lauge ein[9])[10]) und in ähnlicher Weise erfolgt wohl die Umlagerung von N-Phenyläthern aromatischer Aldoxime durch Kaliumcyanid in Methanol bei gew. Temperatur, die allerdings keine Säureamide, sondern die entsprechenden Iminomethylester liefert[11]). Bei N-Äthern von Ketoximen ist Beckmannsche Umlagerung bis jetzt nicht beobachtet.

Im Gegensatz dazu sind die *O-Äther* sehr viel beständiger, so werden die O-Äther der Aldoxime durch wäßrige oder alkoholische Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, 60-proz. Schwefelsäure und Natronlauge[12]), sowie durch Essigsäureanhydrid[13]) nicht verändert, dagegen durch Kaliumamid in flüssigem Ammoniak in Nitrile übergeführt[13a]). O-Äther von Ketoximen werden durch Erhitzen mit verd. Säuren[14]) und durch Chlorwasserstoff in Äther[15])[16]) ebenfalls nicht angegriffen. Bei längerem Erwärmen des Benzophenonoxim-O-methyläthers mit konz. Schwefelsäure dagegen werden als Reaktionsprodukte Benzanilid, Anilin, Benzoesäure und deren Methylester erhalten[14]). Es ist dabei jedoch nicht erwiesen, ob hier der O-Äther direkt oder erst nach der Verseifung zum Oxim die Beckmannsche Umlagerung erfährt.

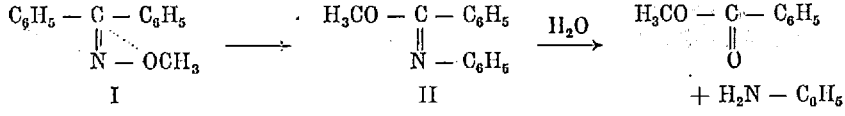
Aus all diesen Beobachtungen geht hervor, daß die Oxim-O-Äther sehr stabil sind, und es ist anzunehmen, daß die mangelnde Bereitschaft zur Beckmannschen Umlagerung darauf zurückzuführen ist, daß die O-Äther keine Salze mehr zu bilden vermögen[14])[16]). Nun hat sich bei den ebenfalls nicht mehr basischen Keton-chloriminen gezeigt, daß die Beckmannsche Umlagerung mit *Antimonpentachlorid* bei schwach erhöhter Temperatur zu erreichen ist[17]), und es wäre deshalb zu erwarten, daß die Oxim-O-Äther unter diesen Bedingungen ebenfalls reagieren.

Als Beispiel wurde der *Benzophenonoxim-O-methyläther* (I) gewählt,

---

[9]) I. Tanasescu und I. Nanu, B. **72**, 1083 (1939).
[10]) Dissertation, B. v. Klitzing, Tübingen 1915.
[11]) V. Bellavita, Gazz. **65**, 755, 889, 897 (1935).
[12]) O. L. Brady u. L. Klein, Chem. Soc. **1927**, 877.
[13]) O. L. Brady u. F. P. Dunn, Chem. Soc. **1926**, 2412, 2416.
[13a]) G. Vermillion u. Ch. R. Hanser, J. Org. Chem. **6**, 507 (1941).
[14]) L. Semper u. L. Lichtenstadt, B. **51**, 930, 932 (1918).
[15]) A. Hantzsch, B. **23**, 2330 (1890); O. L. Brady u. R. P. Mehta, Chem. Soc. **125**, 2299, 2303 (1924).
[16]) M. Kuhara, N. Agatsuma u. K. Araki, Mem. Coll. Sci., Kyoto Imp. Univ. Serie A, **3**, 1 (1917). Diese Autoren glauben ein *Chlorhydrat* des Benzophenonoxim-O-methyläthers dargestellt zu haben, doch geht aus den experimentellen Angaben hervor, daß ihr O-Äther noch N-Äther enthielt und in Wirklichkeit das Chlorhydrat des Benzophenon-N-methyläthers vorgelegen hat.
[17]) W. Theilacker u. H. Mohl, A. **563**, 99 (1949).

der bei der Umlagerung nach Beckmann *N-Phenyl-benzimino-methylester* (II) liefern sollte:



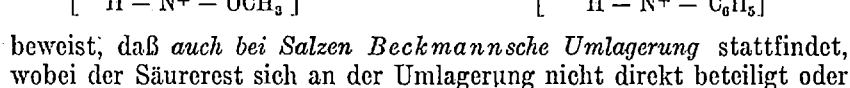
Aus letzterem kann dann durch Hydrolyse leicht Benzoesäuremethylester und Anilin entstehen.

Läßt man nun *Antimonpentachlorid* auf Benzophenonoxim-O-methyläther in Chloroform bei 0° einwirken, so erhält man in verd. Lösung eine Substanz vom Schmp. 146°, in konz. eine solche vom Schmp. 186°. Beide besitzen überraschender Weise die Zusammensetzung 1 Benzophenonoxim-O-methyläther: 1 $HSbCl_6$, sind also nicht $SbCl_5$-Addukte, sondern *Salze der Hexachlorantimonsäure.* Die nieder schmelzende Substanz liefert bei der Zersetzung mit eiskalter Weinsäurelösung I zurück, die höherschmelzende dagegen gibt Anilin und Benzoesäuremethylester, ist demnach das Hexachlorantimoniat von II. Man kann also unter diesen Bedingungen tatsächlich eine Beckmannsche Umlagerung erreichen, wobei aber das umlagernde Agens nicht das Antimonpentachlorid, sondern die Hexachlorantimonsäure ist. Für die Bildung dieser Säure muß zunächst Chlorwasserstoff entstehen, doch ist dies durch Umsetzung des Antimonpentachlorids mit Feuchtigkeit oder mit Chloroform ohne weiteres möglich.

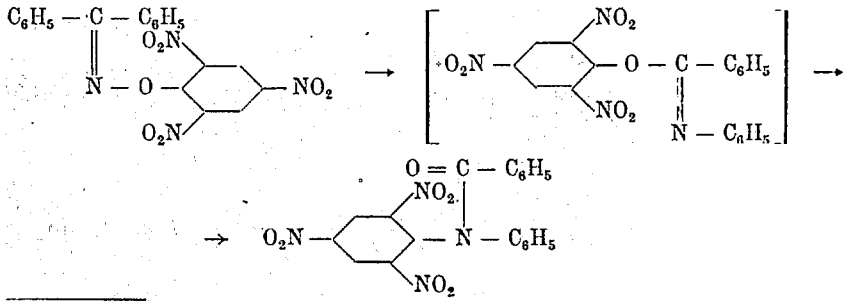
Nachdem einmal feststand, daß es sich bei den oben genannten Substanzen um Salze der Hexachlorantimonsäure handelte, konnten diese Verbindungen in viel einfacherer Weise und in quantitativer Ausbeute aus I bzw. II in konz. Salzsäure bei 0° mit der berechneten Menge $SbCl_5$ dargestellt werden. Der Schmp. von $I \cdot HSbCl_6$ ließ sich durch vorsichtiges Umkristallisieren aus nicht über 90° warmem Chlorbenzol auf 148° erhöhen, der von $II \cdot HSbCl_6$ liegt sofort bei 186°. Das so dargestellte II · $HSbCl_6$ ist mit dem aus I mit $SbCl_5$ in Chloroform dargestellten Produkt vom Schmp. 186° identisch und liefert mit verd. Salzsäure quantitativ Benzoesäuremethylester und Anilin, wie durch bromometrische Titration des Anilins nachgewiesen werden konnte. Erhitzt man I · $HSbCl_6$ vom Schmp. 148° einige Zeit in Chlorbenzol auf 110° und kühlt dann ab, so scheidet sich der größere Teil der Substanz aus der braun gefärbten Lösung als reines II · $HSbCl_6$ vom Schmp. 185° aus. Die quantitative kinetische Verfolgung dieser Umlagerung gelang nicht, da II · $HSbCl_6$ bei höheren Temperaturen einer Zersetzung anheim fällt, die sich schon an der Dunkelfärbung der Chlorbenzollösung erkennen läßt. Doch ist damit qualitativ nachgewiesen, daß sich die sehr stabilen *O-Äther der Ketoxime ebenfalls glatt nach Beckmann umlagern* lassen, wenn es gelingt, Salze oder salzartige Verbindungen mit diesen sehr schwach basischen Substanzen zu erzeugen.

Da auch die Überchlorsäure imstande ist, mit sehr schwach basischen Verbindungen Salze zu bilden, wurden die *Perchlorate* ebenfalls untersucht. In der Tat erhält man auch aus I mit 70proz. Überchlorsäure in konz. Salzsäure als Lösungsmittel bei 0° ein Perchlorat vom Schmp. 150°, das sich durch Umkristallisieren oder Umfällen nicht reinigen läßt, ohne daß der Schmp. stark absinkt[18]). Analog läßt sich aus II in konz. Salzsäure oder besser in Eisessig als Lösungsmittel ein Perchlorat vom Schmp. 158° darstellen. Beide Perchlorate enthalten I bzw. II und $HClO_4$ im Verhältnis 1:1. Die Mischprobe beider Substanzen zeigt starke Schmelzpunktsdepression, es ist also bei der Darstellung von $I \cdot HClO_4$ keine Beckmannsche Umlagerung eingetreten. Löst man $I \cdot HClO_4$ in Trichloräthan und läßt längere Zeit bei 0° stehen oder erhitzt kurze Zeit auf 85°, so sinkt der Schmp. stark ab, eine wesentliche Umwandlung in $II \cdot HClO_4$ läßt sich jedoch nicht nachweisen. Bei höheren Temperaturen tritt starke Zersetzung ein. Da auch der Schmp. von $II \cdot HClO_4$ innerhalb kurzer Zeit absinkt, sind die Perchlorate infolge ihrer Zersetzlichkeit für den Nachweis der Beckmannschen Umlagerung nicht besonders geeignet.

Die glatte Umwandlung von $I \cdot HSbCl_6$ in $II \cdot HSbCl_6$:



beweist, daß *auch bei Salzen Beckmannsche Umlagerung* stattfindet, wobei der Säurerest sich an der Umlagerung nicht direkt beteiligt oder jedenfalls sich nicht notwendigerweise beteiligen muß, da im vorliegenden Fall einwandfrei nur die OCH_3-Gruppe wandert. Es ist anzunehmen, daß durch die Salzbildung am Stickstoffatom die Bindungen an diesem Atom, also auch die N-O-Bindung, gelockert werden und auf diese Weise die Umlagerung eingeleitet wird. Bemerkenswert ist, daß im vorliegenden Fall das *primäre Umlagerungsprodukt* der Iminostufe sich fassen und gut charakterisieren läßt. Bei allen bisher untersuchten Beispielen erfährt das primäre Umlagerungsprodukt eine sekundäre Veränderung durch Umwandlung in die Amidform bzw. durch Umsetzung mit dem Umlagerungsmittel, dies ist auch bei der von Chapman[19]) eingehend untersuchten spontanen Umwandlung der *Pikryläther* von Oximen der Fall:



[18]) Yülan Dschang, Dissertation Kiel **1926**, S. 2 und 10, hat ebenfalls das *Perchlorat des Benzophenonoxim-O-methyläthers* dargestellt und findet nach dem Umkristallisieren aus Eisessig oder Methanol den Schmp. 135°.

[19]) S. Anm. 6, S. 104.

Die Anwendung des Antimonpentachlorids bzw. der Hexachlorantimonsäure hat den Nachteil, daß durch die Einwirkung dieser Reagenzien sekundär Chlorierungen und Spaltungen hervorgerufen werden können. Die eingehende quantitative Untersuchung der Umlagerung von Oxim-O-äthern ist deshalb nur mit einer Säure möglich, bei der diese Nebenreaktionen nicht eintreten. Sieht man von der Überchlorsäure ab, so hat H. Meerwein[20]) bei seinen Untersuchungen über tertiäre Oxoniumsalze festgestellt, daß die Beständigkeit in folgender Reihenfolge abnimmt: $SbCl'_6 > BF'_4 > FeCl'_4 > AlCl'_4 > SnCl''_6$. Es wäre danach zu erwarten, daß *Borfluoridfluorwasserstoffsäure* noch für die Umlagerung brauchbar sein würde, da sie in der Wirkung der Hexachlorantimonsäure am nächsten kommt und die oben angeführten Nachteile nicht besitzt.

Die Tatsache, daß die Umlagerung des Benzophenonoxim-O-methyläthers nicht durch das Antimonpentachlorid, sondern durch die Hexachlorantimonsäure hervorgerufen wird, legt die Vermutung nahe, daß auch die letztere bei der Umlagerung des *Benzophenonchlorimins*[21]) die wirksame Substanz ist. Dafür spricht, daß die Additionsverbindung mit $SbCl_5$, wenn sie einmal gebildet ist, sich nicht umlagern läßt und das entstandene Benzanilid halogenhaltig ist, also sekundäre Chlorierungen eintreten, die den notwendigen Chlorwasserstoff liefern können. Untersuchungen darüber stehen noch aus.

Versuchsteil

Einwirkung von Antimonpentachlorid auf Benzophenonoxim-O-methyläther

a) *In verd. Lösung.* Zu einer Lösung von 2,8 g O-Äther in 30 ccm Chloroform läßt man bei 0° unter Umschütteln 5,7 g (~ 1,5 Mol.) Antimonpentachlorid in 80 ccm Chloroform zutropfen. Man läßt unter Eiskühlung über Nacht stehen, saugt den entstandenen Niederschlag ab und wäscht ihn mit Chloroform. 4 g (55% d. Th.) gelbe Kristalle vom Schmp. 137°[22]) (*I·HSbCl$_6$*), die nach mehrfachem vorsichtigem Umkristallisieren aus Chlorbenzol (nicht über 90° heiß!) bei 146° schmelzen.

$C_{14}H_{13}ON \cdot HSbCl_6$ (546,8)	Ber.	C 30,75	H 2,58	Sb 22,3	Cl 38,9
	Gef.	„ 30,97	„ 2,76	„ 23,3	„ 39,2.

Schütteln der Substanz mit eiskalter Weinsäurelösung oder Erwärmen mit Weinsäurelösung auf dem Wasserbad liefert quantitativ den O-Äther wieder zurück (Mischprobe!).

b) *In konz. Lösung.* Zu einer Lösung von 6 g O-Äther in 30 ccm Chloroform läßt man bei 0° unter stetem Umschütteln 9 g (~ 1,1 Mol.) $SbCl_5$ in 20 ccm Chloroform zutropfen. Man saugt von dem entstandenen Niederschlag ab (4 g, die bereits ab 100° sintern, Gemisch von I·$HSbCl_6$ und II·$HbSCl_6$) und läßt die Chloroformlösung 2 Tage unter Eiskühlung stehen. Der jetzt entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit Chloroform gewaschen. 5,8 g gelbe Kristalle vom Schmp. 186° u. Zers. (*II·HSbCl$_6$*), die nach vorsichtigem Umkristallisieren aus nicht über 120° heißem Tetrachloräthan nicht mehr höher, sondern eher etwas tiefer schmelzen (185° u. Zers.). Gesamtausbeute 9,8 g (63% d. Th.).

$C_{14}H_{13}ON \cdot HSbCl_6$ (546,8)	Ber.	C 30,75	H 2,58	Sb 22,3	Cl 38,9
	Gef.	„ 30,91	„ 2,86	„ 22,7	„ 38,7.

[20]) J. prakt. Chem. (2) **154**, 83 (1939).
[21]) S. Anm. 17, S. 105.
[22]) Die Schmelzpunkte der Hexachlorantimonate wurden so bestimmt, daß man die Substanz in das auf 100° vorgeheizte Bad brachte, dann rasch bis einige Grad unter den Schmp. und nun mit normaler Geschwindigkeit weiter erhitzte.

Erwärmt man die Substanz mit Weinsäurelösung auf dem Wasserbad, so tritt der charakteristische Geruch nach Benzoesäureester auf, macht man die Lösung alkalisch, so scheidet sich Anilin ab (Chlorkalkreaktion, Isonitrilreaktion). Diese Spaltung tritt auch ein, wenn man eine ätherische Suspension der Substanz mit eiskalter Weinsäurelösung schüttelt.

Darstellung der Hexachlorantimonate in konz. Salzsäure

I·HSbCl$_6$. 1 g *Benzophenonoxim-O-methyläther* (I) in 20 ccm konz. Salzsäure gelöst, dazu unter Eiskühlung tropfenweise 1,4 g (1 Mol.) $SbCl_5$ in 10 ccm konz. Salzsäure. Der entstandene Niederschlag wird rasch abgesaugt, mit eiskalter konz. Salzsäure gewaschen und auf Ton im Exsikkator über Natriumhydroxyd getrocknet. 2,5 g (96% d. Th.) schwach gelb gefärbte Substanz vom Schmp. 142°. Aus Chlorbenzol (< 90°) gelbe Kristalle vom Schmp. 148°.

II·HSbCl$_6$. Aus *N-Phenyl-benzimino-methylester* (II) analog dargestellt. Ausbeute: 2,6 g (100% d. Th.) schwach gelb gefärbte Substanz vom Schmp. 186° u. Zers. Kleine Mengen aus 110—120° heißem Tetrachloräthan umkristallisiert ergeben gelbe Kristalle vom Schmp. 185° u. Zers.

Die Mischprobe von I·HSbCl$_6$ und II·HSbCl$_6$ schmilzt bei 135—142°.

Quantitative Hydrolyse und Bestimmung von II·HSbCl$_6$

Eine genau gewogene Menge von II·HSbCl$_6$ wird durch Lösen in Methanol und Zusatz von etwas Salzsäure 1:1 zersetzt. Dann wird Kaliumbromidlösung und soviel Salzsäure zugesetzt, daß die Lösung bis zum Schluß der Titration an Salzsäure mindestens doppelt normal bleibt. Titriert wird das entstandene Anilin mit n/10-Kaliumbromatlösung bei 70—80°, als Indikatoren eignen sich nur Methylrot und Methylorange[23]). Die Titration hat langsam zu erfolgen, da das entstehende Brom mit dem Anilin, wie auch mit dem Farbstoff (Ausbleichung) nur langsam reagiert. Das Titriergefäß ist immer wieder rasch zu verschließen, damit kein Brom entweicht.

Einwaage	ccm n/10 $KBrO_3$		Indikator
	Ber.	Gef.	
0,1238 g	13,55	13,41	Methylrotkalium
0,1104 g	12,11	12,25	,,
0,1038 g	11,39	11,00	Methylorange
0,1107 g	12,14	12,10	,,

Umlagerung von I·HSbCl$_6$ in II·HSbCl$_6$

0,8 g I·HSbCl$_6$ vom Schmp. 142° werden in ungefähr 20 ccm Chlorbenzol auf 110° erhitzt. Nach dem Erkalten hatten sich aus der braun gefärbten Lösung hellgelbe Kristalle abgeschieden, die abgesaugt und mit wenig Chlorbenzol und Tetrachlorkohlenstoff gewaschen wurden. 0,5 g (63% d. Th.) Substanz vom Schmp. 185° u. Zers., die identisch waren mit II·HSbCl$_6$ (Mischprobe!). Aus der Mutterlauge schieden sich nach 24stündigem Stehen noch 0,1 g gelbe Substanz vom Schmp. 125 bis 127° ab.

Darstellung der Perchlorate

I-Perchlorat. 1 g I in 10 ccm konz. Salzsäure gelöst, dazu bei 0° unter Umschütteln tropfenweise 5 ccm 70proz. Überchlorsäure. Nach mehrstündigem Stehen unter Eis-

[23]) H. Lux, Praktikum der quantitativen anorganischen Analyse, 1941, S. 102, W. Brachmann, Dissertation Breslau 1927.

kühlung werden die ausgeschiedenen weißen Kristalle abfiltriert, mit wenig konz. Salzsäure gewaschen und auf Ton im Exsikkator über NaOH getrocknet. 1,15 g (77% d. Th.) vom Schmp. 150° (bei 152° Verpuffung!). Die Substanz färbt sich unter dem Einfluß von Licht hellgelb. Eine Reinigung durch Umkristallisieren oder Umfällen gelang nicht, ohne daß der Schmp. stark absank.

$C_{14}H_{13}ON \cdot HClO_4$ (311,7) Ber. Cl 11,4
$C_{14}H_{13}ON \cdot HClO_4 \cdot H_2O$ (329,7) „ „ 10,8 Gef. 10,5
$C_{14}H_{13}ON \cdot HClO_4 \cdot 2H_2O$ (347,7) „ „ 10,2 „ 10,5.

Da die Substanz nicht zu reinigen war, ist es unsicher, ob ein Perchlorat mit Kristallwasser vorliegt.

II-Perchlorat. a) 1 g II in 20 ccm konz. Salzsäure gelöst, dazu bei 0° unter Umschütteln tropfenweise 5 ccm 70proz. Überchlorsäure. Man läßt 1 Stunde bei 0° stehen, filtriert die abgeschiedenen Kristalle ab, wäscht vorsichtig mit konz. Salzsäure und trocknet wie oben. 0,6 g (41% d. Th.) weiße Substanz vom Schmp. 154° u. Zers. und Blaugrünfärbung. Die Ausbeuten werden besser, wenn man die Menge der konz. Salzsäure auf 5 ccm herabsetzt, doch enthält das auf diese Weise dargestellte Produkt noch überschüssige Überchlorsäure.

b) 1 g II in 5 ccm Eisessig gelöst, dazu unter Eiskühlung und Umschütteln tropfenweise 5 ccm 70proz. Überchlorsäure. Man läßt über Nacht stehen bei 0°, filtriert den Niederschlag ab und wäscht vorsichtig mit Eisessig. 1,0 g (66% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 157° u. Zers. Reinigung durch Lösen in warmem Tetrachloräthan und Ausfällen mit Tetrachlorkohlenstoff; die so erhaltene Substanz schmilzt bei 158°, jedoch ist der Schmp. nach eintägigem Aufbewahren im Exsikkator bereits auf 146° abgesunken.

$C_{14}H_{13}ON \cdot HClO_4$ (311,7) Ber. Cl 11,4 Gef. 11,9; 11,8.

Die Mischprobe von I- und II-Perchlorat schmilzt bei ungefähr 100°.

Über Bor-alkalimetall-organische Komplexverbindungen

Von *Georg Wittig*, *Georg Keicher*, *Alfred Rückert* und *Paul Raff*

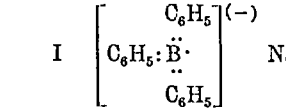
(Aus dem Chemischen Institut der Universität Tübingen)

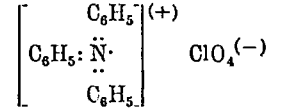
Mit 3 Figuren im Text

[Eingelaufen am 5. Oktober 1948].

Alkalimetall-triphenyl-borhydride

Nach Arbeiten von E. Krause und R. Nitsche[1]) lagert das *Triphenyl-bor* metallisches Natrium in Äther zu einer orangegelben Verbindung an, der die Formel I zukommt:





[1]) B. **59**, 780 (1926).

Hiernach bildet sich also ein negativ aufgeladenes Radikalion, das sein Gegenstück in dem von E. Weitz und H. W. Schwechten[2]) aufgefundenen *Triphenyl-amminium-perchlorat* II besitzt. Das *Triphenylbor-natrium* (I) bildet bei der Einwirkung von ätherischer Methanol-Lösung *Natrium-triphenyl-borhydrid* (III), über das hier zu berichten ist.

Die Suspension des in Äther schwer löslichen *Triphenylbor-natriums* wurde zunächst mit einer ätherischen Jod-Lösung unter Stickstoff titriert, um die Vollständigkeit der Additionsreaktion zu kontrollieren. Es zeigte sich, daß die Umsetzung nach zweitägigem Schütteln beendet war, da gemäß der Gleichung:

$$2\,[(C_6H_5)_3B]Na + J_2 = 2\,(C_6H_5)_3B + 2\,NaJ$$

pro Molekül angewandtem Triphenyl-bor ein Jodatom verbraucht wurde.

Die Wertbestimmung des Metalladduktes mit m/1- ätherischer Methanol-Lösung führte zu dem überraschenden Ergebnis, daß bereits die Hälfte der berechneten Methanolmenge eine Entfärbung herbeiführte. Diese Feststellung kann nur durch die Annahme erklärt werden, daß gemäß den Gleichungen:

$$2\,[(C_6H_5)_3B]Na + CH_3OH = 2\,(C_6H_5)_3B + CH_3ONa + NaH,$$
$$2\,(C_6H_5)_3B + CH_3ONa + NaH = [(C_6H_5)_3BOCH_3]Na + III\,[(C_6H_5)_3BH]Na$$

Natrium-methylat und Natrium-hydrid entstehen, die sich komplex an Triphenyl-bor anlagern. Das entstandene *Natrium-triphenyl-borhydrid* wäre ein Derivat des Natrium-borhydrids $[BH_4]$ Na; das entsprechende Lithiumsalz ist bereits von H. I. Schlesinger und M. C. Brown[3]) dargestellt und beschrieben worden.

Um zu beweisen, daß sich die erwartete Komplexverbindung bilden kann, wurde Triphenyl-bor mit Natrium-hydrid in ätherischer Suspension mehrere Wochen geschüttelt. Hierbei entstand tatsächlich das in Äther lösliche *Natrium-triphenyl-borhydrid*, wie die nähere Untersuchung ergab. Bei Zugabe von Alkohol und Wasser zu seiner vom überschüssigen, in Äther ganz unlöslichen Natriumhydrid abdekantierten Lösung war nur eine mäßige Gasentwicklung zu beobachten, die in der Kälte unter Umständen ganz ausbleibt. Erst bei Zusatz von verdünnter Mineralsäure zersetzt sich das Addukt unter stürmischer Wasserstoffentwicklung.

Die gleichen Eigenschaften zeigte das aus Triphenyl-bor und Lithiumhydrid[4]) gewonnene *Lithium-triphenyl-borhydrid*, dessen ätherische Lösung auf folgende Weise analysiert wurde. Das nach Zugabe von Wasser

[2]) B. 59, 2307 (1926); B. 60, 1203 (1927).
[3]) Am. Chem. Soc. 62, 3429 (1940).
[4]) Professor Karl Ziegler sei an dieser Stelle für die freundliche Überlassung von Natrium- und Lithium-hydrid gedankt.

freiwerdende Lithiumhydroxyd wurde in Gegenwart von Bromkresolpurpur als Indikator mit Salzsäure titriert. Das hierbei gleichzeitig gebildete Triphenyl-bor wird in Gegenwart von Quecksilber-(II)-chlorid in wäßrig-alkoholischer Lösung zu Borsäure und *Phenyl-quecksilberchlorid* abgebaut:

$$(C_6H_5)_3B + 3HgCl_2 + 3H_2O = B(OH)_3 + 3C_6H_5 \cdot Hg \cdot Cl + 3HCl.$$

Die bei der Reaktion auftretende Salzsäure läßt sich mit Natronlauge in Gegenwart desselben Indikators titrieren, ohne daß das ausgefallene Phenyl-quecksilberchlorid dabei störte. Schließlich konnte im gleichen Ansatz nach Zugabe von Mannit die Borsäure bestimmt werden. Als Gesamtergebnis der kombinierten Titrationen stellte sich heraus, daß im *Lithium-triphenyl-borhydrid* die Bestandteile Lithium, Bor und Phenyl im stöchiometrischen Verhältnis 1 : 1 : 3 vereinigt sind.

Bei den hier vorliegenden Hydridkomplexen, die sich unabhängig von den beiden besprochenen Bildungsverhältnissen gleichartig verhalten, handelt es sich um ätherlösliche Verbindungen, die ihren Wasserstoff bei Zugabe von Alkohol nur sehr langsam, bei Zusatz von Wasser etwas rascher und unter der Einwirkung von Mineralsäuren stürmisch abgeben entsprechend dem Schema:

$$[(C_6H_5)_3BH]Me + H^+ \rightarrow [(C_6H_5)_3BH]H \rightarrow (C_6H_5)_3B + H_2.$$

Demzufolge ist also das freiwerdende *Wasserstoff-triphenyl-borhydrid* sehr unbeständig. Das von Schlesinger und Brown[3]) entdeckte Lithiumborhydrid zersetzt sich bereits mit Methanol rasch unter Wasserstoffentwicklung: $[BH_4]\,Li + 4\,CH_3OH = [B(OCH_3)_4]\,Li + 4\,H_2$.

Schließlich versuchte man, die Metallborhydride durch Umsetzung von *Triphenyl-bor* mit geeigneten metallorganischen Verbindungen zu gewinnen; in der Erwartung, daß das Triphenylbor daraus Metallhydrid unter gleichzeitiger Bildung des zugehörigen ungesättigten Kohlenwasserstoffs abspaltet. Ungeeignet dafür erschien das *Äthyl-lithium*, da es nach Schlesinger und Brown[3]) unzersetzt mit *Trimethyl-bor* zu dem beständigen Komplex *Trimethyl-äthyl-bor-lithium*: $[(CH_3)_3(C_2H_5)B]Li$ zusammengeschlossen wird.

Dagegen reagiert das aus asymm. Diphenyl-äthen und Natrium leicht erhältliche *1.4-Dinatrium-1.1.4.4-tetraphenyl-butan*[5]) mit Triphenylbor in der gewünschten Weise. Die Bildung der natrium-organischen Verbindung IV in Äther ist nach etwa 2-tägigem Schütteln beendet; sie hatte sich zum Teil mit dunkelroter Farbe gelöst, die vorhandenen Kristalle besitzen einen schönen grünen Oberflächenglanz. Die Gehaltsbestimmung erfolgte durch Titration mit ätherischer Methanol-Lösung bis zur Entfärbung, wobei quantitativ das *1.1.4.4-Tetraphenyl-butan* entsteht.

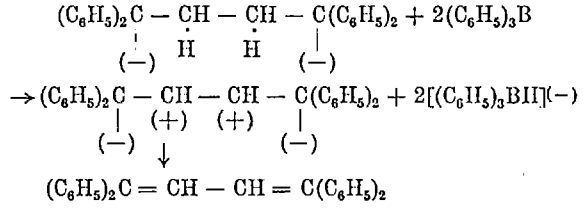
[5]) G. Wittig u. O. von Lupin, B. **61**, 1633 (1928).

Beim Vereinigen der ätherischen Suspension des Dinatrium-tetraphenyl-butans mit zwei Molen Triphenyl-bor verschwindet sofort die rote Farbe und es scheidet sich das *1.1.4.4-Tetraphenyl-butadien* aus. Der ungesättigte Kohlenwasserstoff, der in Lösung durch seine starke bläuliche Fluoreszenz auffällt, wurde durch Mischschmelzpunkt mit einem Vergleichspräparat identifiziert. Entsprechend verläuft die Umsetzung von *1.4-Dilithium-* und *1.4-Dikalium-tetraphenyl-butan* mit Triphenylbor. Daß hierbei in allen drei Fällen gleichzeitig Metallhydrid abgespalten wurde, folgt aus dem weiteren Verhalten der ätherischen Lösungen, die noch die Alkalimetall-triphenyl-borhydride enthalten müssen. In Übereinstimmung mit den obigen Befunden wird bei Zugabe von Alkohol nur eine sehr schwache Wasserstoffentwicklung, mit Wasser eine etwas stärkere und mit Mineralsäure eine sehr lebhafte Gasentbindung festgestellt.

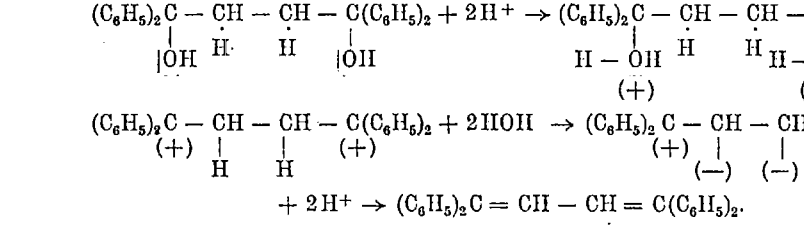
Demnach hat sich bei der Umsetzung von Triphenylbor mit den drei *1.4-Dialkalimetall-1.1.4.4-tetraphenyl-butanen* folgende Reaktion abgespielt:

IV. $(C_6H_5)_2C\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot C(C_6H_5)_2 + 2\,(C_6H_5)_3B = (C_6H_5)_2C{=}CH\cdot CH{=}C(C_6H_5)_2$
$\quad\quad\quad

Elektronenpaar abspaltet, wobei das Elektronensextett am Bor zu einem Oktett aufgefüllt wird:



Dieser neuartige Abspaltungsmechanismus gewinnt ein besonderes Interesse im Hinblick auf die Bildung von *1.1.4.4-Tetraphenyl-butadien* aus *1.1.4.4-Tetraphenyl-butandiol-(1.4)* unter der Einwirkung von Säuren[7]), die nach den Anschauungen von H. Meerwein[8]) so zu formulieren ist:



Den Anstoß zur Bildung von Tetraphenyl-butadien gibt hier die Anlagerung von Protonen der Säure an einsame Elektronenpaare der beiden Hydroxyl-sauerstoffatome, wodurch infolge Polarisation der O — C-Bindungen eine Abspaltung von Wasser ermöglicht wird. Dabei bleibt noch dahingestellt, ob die beiden Wassermoleküle gleichzeitig oder nacheinander austreten. Die jetzt positiv aufgeladenen Kohlenstoffatome 1 und 4 erleichtern infolge Polarisation benachbarter Bindungen die Abspaltung von Wasserstoff an den C-Atomen 2 und 3, jedoch nicht anionisch wie oben, sondern in Form von *Protonen*. Daher sind in dem verbleibenden Kohlenstoffskelett die einzelnen C-Atome in umgekehrtem Sinne aufgeladen wie im Falle der Umsetzung von Dialkalimetall-tetraphenyl-butan mit Triphenylbor.

Tetraphenyl-bor-lithium

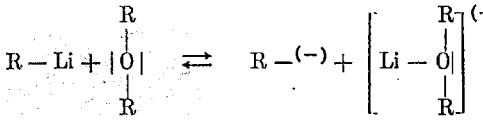
Bei Versuchen aus ganz anderem Zusammenhang heraus als dem eben beschriebenen beschäftigte uns die Frage, ob metallorganische Verbindungen wie das Phenyl-lithium in Gegenwart von katalytischen Fremdstoffen in ihrer Reaktionsfähigkeit gesteigert werden können. Dieses Problem erschien insofern von Bedeutung, als mit seiner Lösung die Möglichkeit näherrückte, bisher undurchführbare, aber präparativ erwünschte Metallierungen wie diese:

$$H_2C = CH_2 + R - Li = H_2C = CH \cdot Li + RH$$

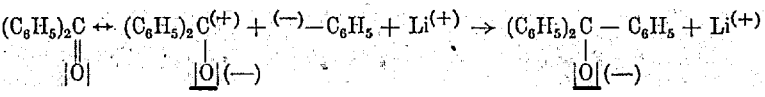
zu verwirklichen.

[7]) A. Valeur, Bull. (3), 29, 687 (1903).
[8]) H. Meerwein u. R. Wortmann, A. 435, 191 (1924).

Bekannt ist die Beschleunigung metallorganischer Umsetzungen in ätherischen Lösungsmitteln, die infolge ihrer komplexen Anlagerung an das Metall ionisationsbegünstigend wirken:

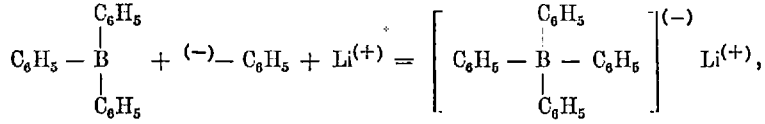


und daher die metallorganische Verbindung aktivieren, da hierbei das metallorganisch bindende Elektronendublett freigelegt wird. Dessen Bestreben, sich in eine Oktettlücke einzuschieben, erzwingt die Umsetzung, wie am Beispiel der Addition von Phenyl-lithium an Benzophenon formuliert sei:



Fügt man daher der metallorganischen Verbindung einen Fremdstoff hinzu, der wie das *Triphenyl-aluminium* seinerseits eine Oktettlücke aufweist und z. B. Phenyl-lithium zu einem metallorganischen Komplex $[(C_6H_5)_4Al]\,Li$ bindet[9]), so kann die Anlagerung an Carbonylgruppen unterbunden und die Metallierung von Kohlenwasserstoffen verhindert oder gehemmt werden. Die Wirkung dieser Fremdstoffe ist also der katalytischen der Äther entgegengesetzt, da das die treibende Kraft zur Umsetzung darstellende freie Elektronenpaar in der Komplexverbindung anteilig geworden ist.

Als besonders stabil erwies sich die Komplexverbindung, die man bei der Vereinigung äquivalenter Mengen an *Triphenyl-bor* und *Phenyl-lithium* in Äther erhält. Unter lebhafter Reaktion bildet sich das *Tetraphenyl-bor-lithium*:



das sich bei längerem Stehen in großen sargdeckelförmigen und durchsichtigen Kristallen abscheidet. Die Komplexverbindung hat die Zusammensetzung: $[(C_6H_5)_4B]\,Li \cdot O(C_2H_5)_2 \cdot 2\,LiBr$, enthält also außer einem Molekül Äther noch zwei Moleküle Lithiumbromid, das der aus Brombenzol und metallischem Lithium bereiteten Lösung von Phenyl-lithium entstammt. Bei Anwendung einer salzfreien, aus Diphenyl-quecksilber

[9]) Näheres s. Georg Keicher, Dissertation, Tübingen (1948).

und Lithium hergestellten Lösung von Phenyl-lithium gewinnt man bei der Vereinigung mit Triphenylbor ein aus dem Äther sich abscheidendes viskoses Präparat, das nach kurzem Stehenlassen kristallin erstarrt. Das resultierende *Tetraphenyl-bor-lithium* kann man aus Äther-Cyclohexan oder Chloroform-Cyclohexan umkristallisieren, wobei man im ersten Falle ein weißes Kristallpulver, im zweiten Falle durchsichtige Nadeln erhält, die beim Erhitzen ihre Kristallsolventien verlieren.

Da die neue Komplexverbindung mit Ketonen wie Aceton oder Benzophenon nicht reagiert, konnte man hier wie in anderen Fällen[10]) den Äquivalenzpunkt bei der Zugabe von Phenyl-lithium zu Triphenylbor in Äther mit dem Gilman-Test ermitteln, der bekanntlich die Additionsfähigkeit metallorganischer Verbindungen an Michlers Keton zu Farbbasen als Indikator auswertet, und der beim Zutropfen der ätherischen Phenyl-lithium-Lösung zum Triphenylbor bis zum Molverhältnis 1 : 1 negativ ausfällt. Der Umschlagspunkt bei der mit Tüpfelproben kontrollierten Titration ist sehr scharf.

Das *Tetraphenyl-bor-lithium* ist in unpolaren Solventien wie Cyclohexan und Benzol praktisch unlöslich, leichter in Äther oder Chloroform und sehr leicht löslich in Alkohol und Wasser. Es besitzt also die Eigenschaften eines Komplexsalzes mit den ionogen zugeordneten Komponenten Tetraphenylbor und Lithium. Seine Stabilität ist überraschend groß, *selbst in kochendem Wasser wird es nicht zersetzt.* Die Eigenschaften des sonst so überaus reaktionsfreudigen Phenyl-lithiums sind danach in der Komplexverbindung völlig unterdrückt. Weniger beständig ist das aus Triphenyl-aluminium und Phenyl-lithium bereitete *Tetraphenyl-aluminium-lithium*, das zwar sowenig wie das Tetraphenyl-bor-lithium mit Benzophenon Tritanol zu bilden vermag, aber in Wasser sofort hydrolytisch zerfällt[11]):

$$[(C_6H_5)_4Al]Li + 4H_2O = Al(OH)_3 + LiOH + 4C_6H_6.$$

Die unterschiedliche Komplexbeständigkeit der beiden Verbindungen kommt auch im Verhalten gegenüber Benzoylchlorid zum Ausdruck. Während Tetraphenyl-aluminium-lithium damit Benzophenon liefert:

$$[(C_6H_5)_4Al]Li + C_6H_5 \cdot COCl = (C_6H_5)_3Al + C_6H_5 \cdot CO \cdot C_6H_5 + LiCl,$$

ist der entsprechende Borkomplex weder in ätherischer noch in wäßriger Lösung mit dem Säurechlorid in Reaktion zu bringen[12]).

[10]) G. Wittig u. G. Keicher, Naturw. **34**, 216 (1947); Versuche von Th. Thomson u. Th. S. Stevens (Chem. Soc. **1933**, 556), *Tetraphenyl-bor-lithium* aus Triphenylbor und Phenyl-lithium in Ligroin bei 120° herzustellen, sind anscheinend gescheitert. Anzeichen für eine komplexe Addition von Phenyl-lithium an Tributylbor beobachteten Johnson, Snyder u. van Campen, Am. Chem. Soc. **60**, 115 (1938); vgl. dazu G. Petit, Bull. (5), **15**, 131 (1948).

[11]) In der von G. Wittig u. G. Keicher (Naturw. **34**, 216 [1947]) gebrachten Stabilitätsreihe metallorganischer Komplexverbindungen rangiert das *Tetraphenyl-bor-lithium vor* und nicht hinter dem entsprechenden Aluminium-Komplexsalz.

[12]) Die hierher gehörigen Versuche werden später publiziert.

Die bemerkenswert große Stabilität des *Tetraphenyl-bor-lithiums* bereitete bei den Versuchen, es zu analysieren, zunächst Schwierigkeiten. Seine wässrige Lösung reagiert angenähert neutral; die schwach basische Reaktion gegenüber Lackmus, die mit einer Spur Mineralsäure zu beseitigen ist, dürfte darauf zurückzuführen sein, daß das Präparat nach längerem Liegen an der Luft geringfügig Lithiumhydroxyd gebildet hat. In diesem Zusammenhang interessiert der Befund von H. Meerwein und Th. Bersin[13]), wonach die *Alkalimetall-bor-methylate* $[(CH_3O)_4B]Me$ in alkoholischer Lösung gegenüber Thymol-phthalein neutral reagieren, aber in Wasser leicht hydrolysieren.

Der beim Ansäuern unseres Komplexsalzes entstehende *Tetraphenyl-bor-wasserstoff*: $[(C_6H_5)_4B]H$ ist in der Kälte ebenfalls über längere Zeit hin haltbar, was daraus folgt, daß die gesamte vorgelegte Säure wieder zurückzutitrieren ist. (Bei dieser und auch allen folgenden Titrationen wurde als Indikator Bromkresolpurpur mit dem Umschlagsintervall p_H 5.2—6.8 verwendet.) Erst nach 20 Min. langem Erwärmen seiner wäßrigen Lösung auf etwa 80° ist er zersetzt, da nun die Säuremenge zurücktitriert wird, die um das sonst freiwerdende Äquivalent Lithiumhydroxyd vermindert ist:

$$[(C_6H_5)_4B]Li + HCl = (C_6H_5)_3B + LiCl + C_6H_6.$$

Im Zuge dieser Zersetzung wird das entstehende *Triphenyl-bor* zur *Phenyl-borsäure* hydrolytisch gespalten:

$$(C_6H_5)_3B + 2H_2O = C_6H_5 \cdot B(OH)_2 + 2C_6H_6,$$

die sehr resistent ist und erst bei Zusatz von Quecksilber-(II)-chlorid[14]) in Borsäure übergeht:

$$C_6H_5 \cdot B(OH)_2 + HgCl_2 + H_2O = B(OH)_3 + C_6H_5 \cdot HgCl + HCl.$$

Fügt man daher zu einer methanolischen Lösung von Triphenylbor überschüssiges Sublimat, so bildet sich nach der bereits S. 112 gebrachten Gleichung Borsäure, Phenyl-quecksilberchlorid und Salzsäure.

Da auch das *Tetraphenyl-bor-lithium* mit überschüssigem Quecksilberchlorid in wässriger und auch in methanolischer Lösung unter Abscheidung von Phenyl-quecksilberchlorid rasch zersetzt wird:

$$[(C_6H_5)_4B]Li + 4HgCl_2 + 3H_2O = 4C_6H_5 \cdot HgCl + LiCl + 3HCl + B(OH)_3,$$

so läßt sich darauf fußend eine Gesamtanalyse des Komplexsalzes bequem und hinreichend genau auf titrimetrischem Wege durchführen.

Man löst eine abgewogene Menge des Präparates in Methanol unter Zusatz von Quecksilberchlorid und Kochsalz[15]), titriert die freigewordene Salzsäure mit wäßriger

[13]) A. **476**, 118 (1929).

[14]) Nach E. Krause u. A. von Grosse, „Chemie der metallorganischen Verbindungen" (Berlin), S. 214 (1937).

[15]) Die Zugabe von Kochsalz ist erforderlich, um die schwach saure Reaktion des Sublimats durch Komplexbildung zu unterbinden.

Natronlauge gegen Bromkresolpurpur und nach Zusatz von wenig Mannit (in alkoholischer Lösung genügt etwa ein fünftel der Mannitmenge, die man anderenfalls in wäßriger Lösung benötigt) schließlich die Borsäure. Das daraus zu errechnende stöchiometrische Verhältnis von Phenyl zu Bor zu Lithium (4:1:1) bestätigt die erwartete Zusammensetzung des Komplexsalzes.

Die wäßrige Lösung von *Tetraphenyl-bor-lithium* gibt auch mit sehr stark verdünnten Lösungen von Kalium-, Rubidium-, Cäsium- und Ammoniumsalzen (nicht mit Natriumsalzen) weiße kristalline Niederschläge der entsprechenden Komplexsalze. Da das Kaliumsalz noch schwerer löslich als das Kaliumperchlorat ist, und da auch die übrigen Komplexsalze anscheinend in Wasser praktisch unlöslich sind, so wäre deren analytische Verwendbarkeit für gravimetrische Bestimmungen zu diskutieren; eine Frage, die für das *Tetraphenyl-bor-kalium* bereits im positiven Sinne entschieden ist.

Schließlich sei noch erwähnt, daß Tetraphenyl-bor-lithium in wäßriger Lösung mit Schwermetallsalzen Niederschläge liefert. Ob auch hierbei wie bei Zugabe von Quecksilberchlorid metallorganische Verbindungen entstehen, ist Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Dem Kuratorium der Liebigstipendien danken die Herren G. Keicher und A. Rückert für die Gewährung eines Stipendiums.

Beschreibung der Versuche

Triphenyl-bor

Darstellung: *Triphenylbor* wurde in Abänderung der Vorschrift von E. Krause und Mitarbb.[16]) aus *Borfluorid* und *Phenyl-lithium* hergestellt:

In einem dreifach tubulierten Literkolben wurden unter äußerer Eiskühlung im Verlaufe von etwa 80 Min. 554 ccm einer *1,1n-Phenyl-lithium-Lösung* (0,609 Mol) zu der Lösung von 28,5 g (0,20 Mol) *Borfluorid-ätherat*[17]) vom Sdp.$_{740}$ 124—126° in 30 ccm abs. Äther getropft. Während der Umsetzung wurde mechanisch gerührt und zur Fernhaltung von Luftsauerstoff und Feuchtigkeit trockener Stickstoff durch die Apparatur geleitet. Nach dem Stehen über Nacht wurde das Reaktionsgemisch noch 3 Stunden unter Rückfluß gekocht, wobei sich zwei Flüssigkeitsschichten ausbildeten.

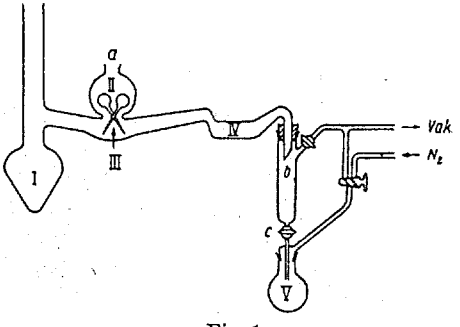


Fig. 1

Das Reaktionsgemisch wurde anschließend portionsweise in den nebenstehend abgebildeten Destillationsapparat übergeführt und unter Stickstoff vom Äther befreit. Nach Zugabe von Siedesteinchen der

[16]) B. **55**, 1261 (1922); **59**, 778 (1926).

[17]) Der B.A.S.F.-Ludwigshafen sei für die freundliche Überlassung des Präparates gedankt.

Firma J. G. Pöllath (Zeil a. Main), die die Glaskapillare hier vollwertig ersetzen, in den Destillierkolben I wurde bei b der Kühler durch eine Anschütz-Thielesche Vorlage ersetzt und über diese ein Vakuum von 12 mm angelegt. Der Kolben I wurde möglichst tief in ein Metallbad eingetaucht und dieses auf etwa 180° erhitzt, wobei zwischen 130° und 150° hauptsächlich das als Nebenprodukt entstandene *Diphenyl* überging. Bei gleicher Badtemperatur destillierte man nun mit Hilfe einer schwach entleuchteten Gasflamme diesen Vorlauf, der sich im Raum II und III befand, in den Raum IV über.

Bei raschem Erhitzen des Metallbades auf 240—330° ging innerhalb weniger Minuten bei einer Siedetemperatur von 195—215° das *Triphenyl-bor* als schwach gelb gefärbtes, dickes Öl über, das alsbald erstarrte. Das Vakuum wurde abgestellt und der Apparat über die Vorlage mit Stickstoff gefüllt. Nun öffnete man das Einfüllgefäß bei a und brachte im stärkeren Stickstoffstrom eine Anzahl vorher gewogener und mit Stickstoff gefüllter Glaskugeln mit der offenen Spitze nach unten in den Raum II. Dann wurde wieder ein Vakuum angelegt und das Triphenylbor zum Schmelzen gebracht, wobei die Kugeln in die Flüssigkeit einsanken. Da nun die Gefahr bestand, daß bei der langsamen Aufhebung des Unterdrucks das Triphenylbor während des Eindringens in die Kugeln erstarrt und diese damit nicht ganz gefüllt werden, stellte man in Raum V gewöhnlichen Stickstoffdruck her, drehte alle Hähne gegen die Stickstoffzuleitung zu und bewirkte durch plötzliches Öffnen des Hahnes c, daß sich die Glaskugeln innerhalb kürzester Frist vollsaugten. Hierauf brachte man den Stickstoff in der gesamten Apparatur auf Atmosphärendruck. Die Kugeln wurden herausgenommen, zugeschmolzen und durch neue ersetzt, die man zweckmäßig so stellt, daß sie in die Vertiefung des Raums III hineinragen, da dann eine fast quantitative Erfassung des Destillates erreicht werden kann.

Schmp. des Rohprodukts bei sorgfältigem Arbeiten 139—141°. Ausbeute 35,7 g = 74% d. Th., bezogen auf Borfluorid.

Dieses nahezu reine Triphenylbor wurde zur Darstellung von *Tetraphenyl-bor-lithium* unmittelbar verwendet. Zur Gewinnung von *Triphenyl-bor-natrium* dagegen ist es unbedingt erforderlich, das Präparat umzukristallisieren.

Zu diesem Zweck wurde eine Apparatur verwendet, die eine Kombination der von E. Krause und H. Pollack[18]) beschriebenen Dreikugelapparatur mit einer Abfüllvorrichtung für luftempfindliche Stoffe darstellt.

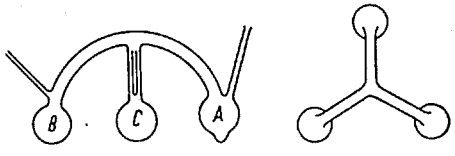


Fig. 2

Die Kugel A besaß unten eine Ausbuchtung, in der sich die geschmolzene Substanz sammeln konnte. Außerdem war an Kugel A ein fast senkrecht nach oben gerichtetes Einfüllrohr von 15 cm Länge und etwa 1,4 cm Durchmesser angeschmolzen. Die Kugeln B und C trugen schräg nach oben gerichtete Ansatzrohre von 15 cm Länge und etwa 0,8 cm Durchmesser und hatten wie Kugel A einen Inhalt von etwa 100 ccm.

Nachdem die Apparatur sorgfältig getrocknet und mit Stickstoff gefüllt war, wurden die Ampullen mit dem rohen *Triphenyl-bor* durch das Einfüllrohr in die Kugel A gegeben und dort zertrümmert. Nach Zugabe von 50 ccm abs. Äther, der über Benzophenon-kalium unter Stickstoff destilliert war, wurde die Apparatur evakuiert und zugeschmolzen. Durch abwechselndes Lösen in der Wärme und Einengen unter Eiskühlung wurde die Substanz zwischen den Kugeln A und B umkristallisiert, während die Kugel C zur Aufnahme der Mutterlaugen diente. Das schließlich in

[18]) B. 59, 779 (1926).

Kugel A vorliegende reinweiße Triphenylbor wurde geschmolzen und nach Öffnen der Apparatur unter Stickstoff in Ampullen gedrückt.

Schmp. 142—142,5° (nach Lit. 142°). Ausbeute: Aus 24 g Rohprodukt wurden 17,5 g reines Triphenylbor gewonnen.

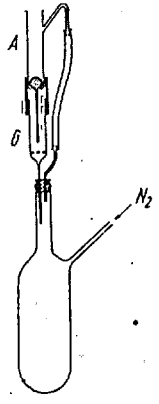


Fig. 3

Analyse. Die Bestimmung des *Triphenyl-bors* wurde in einem Schlenkrohr unter Stickstoff ausgeführt. In dieses wurden zunächst 2,7 g Sublimat und dieselbe Gewichtsmenge Natriumchlorid eingebracht. Zur Ermittlung des genauen Gewichts des Triphenylbors wurde die gefüllte Ampulle gewogen und diese dann unter Stickstoff in dem nebenstehenden Aufsatz auf dem Schlenkrohr zertrümmert.

Nachdem die Apparatur mit Stickstoff gefüllt war, wurde die Ampulle in den Halter A eingebracht, der aus einem unten etwas verengten Glasrohr besteht und auf einer Jenaer Glasfritte G mit einem Schlauchstück befestigt ist. Die vorher mit einem Glasmesser an einigen Stellen angeritzte Ampulle wird durch einen kräftigen Stoß mit einem Glasstab zertrümmert, ihr Inhalt in einer Mischung von 9,5 ccm Methanol und 0,5 ccm Wasser gelöst und mit einer Mischung von 4,5 ccm Methanol und 0,5 ccm Wasser nachgespült. Die auf der Fritte verbleibenden Glassplitter wurden dann zurückgewogen.

Nach Entfernung des Aufsatzes und nach Zugabe von 3 Tropfen einer 0,5proz. alkoholischen Lösung von Bromkresolpurpur *(Dibrom-o-kresolsulfo-phthalein*[19]*)* titrierte man mit 1n-NaOH aus einer Mikrobürette. Das ausgeschiedene Phenyl-quecksilberchlorid stört die Titration der freigewordenen *Salzsäure* nicht. 0,1n-NaOH wurde nicht angewandt, da mit ihr aus unbekannten Gründen zu niedrige Titrationswerte gefunden wurden, und da mit stärkerer Verwässerung der methanolischen Lösung größere Mengen an Mannit für die nachfolgende *Borsäure*-Bestimmung erforderlich sind. Nach dem Farbumschlag auf blauviolett fügte man soviel Mannit (3—5 g) hinzu, daß davon noch Bodenkörper vorhanden ist, und titrierte dann die Borsäure mit 1n-NaOH gegen denselben Indikator.

Das sich abscheidende *Phenyl-quecksilberchlorid* schmolz bei 242,5—243,5° und gab mit einem bei 246—247° schmelzenden Vergleichspräparat keine Schmelzpunktsdepression.

Analyse des *destillierten Triphenyl-bors* vom Schmp. 138—139°:

I. Einwaage 0,440 g; II. Einwaage 0,417 g.

Titration der Salzsäure: I. 5,248 ccm 1n-NaOH; II. 4,975 ccm 1n-NaOH,
Titration der Borsäure: I. 1,763 ccm 1n-NaOH; II. 1,669 ccm 1n-NaOH.

$(C_6H_5)_3B$ Ber. C_6H_5 95,5; B 4,5
Gef. „ I. 91,9; II. 91,9; B I. 4,3; II. 4,3.

Analyse des *umkristallisierten Triphenyl-bors* vom Schmp. 142—142,5°:

Einwaage 0,3668 g.

Titration der Salzsäure: 4,466 ccm 1n-NaOH,
Titration der Borsäure: 1,482 ccm 1n-NaOH.

$(C_6H_5)_3B$ Ber. C_6H_5 95,5 B 4,5
Gef. „ 93,8 „ 4,5.

[19]) H. Schäfer u. A. Sieverts (Ztschr. f. analyt. Chem. 121, 172 [1941]) empfahlen den Indikator für die Titration von Borsäure.

Die Sublimatmethode wurde ausgearbeitet, da Triphenylbor allein nur langsam bei Ausschluß von Luftsauerstoff hydrolytisch gespalten wird, und da die entstehende *Phenyl-borsäure* allen Versuchen widerstand, sie weiter zur Borsäure zu zersetzen.

Alkalimetall-triphenyl-borhydride

I. Natrium-triphenyl-borhydrid

1. *Aus Triphenyl-bor-natrium und Methanol.* In einem mit 10 ccm absol. Äther gefüllten Schlenkrohr wurde unter Stickstoff eine Ampulle mit 0,5 g umkristallisiertem *Triphenyl-bor* vom Schmp. 142—142,5° zertrümmert, mit Äther auf 30 ccm aufgefüllt und etwa 1 g Natriumdraht eingepreßt. Schon während des Einpressens des Metalls gingen von dem sich gelb färbenden Draht gelbe Schlieren in den Äther hinein. Beim Schütteln des verschlossenen Rohrs zeigte die Lösung schon nach einer Minute eine leuchtend gelbe Farbe und nach 30 Min. fielen die gelben Kristalle des *Triphenyl-bor-natriums* aus. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde noch 2 Tage lang geschüttelt. Die Titration mit einer 1 n-*Jod*-Lösung in Äther bis zur Entfärbung des Triphenyl-bor-natriums und bis zum Auftreten der Jodfarbe entsprach dann dem Verbrauch von einem Jodatom pro Molekül des Metalladduktes.

Zu einem weiteren Ansatz von *Triphenyl-bor-natrium* aus 0,52 g Triphenyl-bor und metallischem Natrium ließ man aus einer Bürette unter Stickstoff eine 1-molare Lösung von absol. Methanol in absol. Äher bis zur Entfärbung zutropfen. Hierbei ist häufiges Umschütteln erforderlich; das noch vorhandene metallische Natrium stört die Titration nicht.

Ber. 1,05 ccm 1 m-CH_3OH-Lösung
Gef. 0,95 ccm „ „

Die entstandene Lösung, die klar und ohne Bodenkörper ist, wurde vom noch vorhandenen Natrium unter Stickstoff in ein zweites Rohr durch Glaswolle dekantiert. Überschüssige 1 m-Methanol-Lösung veränderte die das *Natrium-triphenyl-borhydrid* enthaltende Reaktionsmischung nicht, während gewöhnliches Methanol eine leichte Wasserstoffentwicklung auslöste, die sich nach Zugabe von Wasser etwas verstärkte. Bei Zusatz von verdünnter Salzsäure wurde der gesamte Wasserstoff in stürmischer Reaktion in Freiheit gesetzt.

2. *Aus Triphenyl-bor und Natrium-hydrid*: Eine Ampulle mit *Triphenyl-bor* (1 g) wurde im Schlenkrohr zertrümmert, der Inhalt in der eben nötigen Menge absol. Äther (35 ccm) gelöst und die farblose Lösung mit einem mehrfachen Überschuß an *Natrium-hydrid*[20]) versetzt. Nach drei Wochen langem Schütteln dekantierte man die leicht gelb gefärbte Lösung des *Natrium-triphenyl-borhydrids* durch Glaswolle in ein zweites

[20]) Zur Gehaltsbestimmung wurde eine abgewogene Probe des grauen Pulvers unter Tetralin mit Wasser zersetzt und der entwickelte Wasserstoff gemessen. Gehalt an NaH 55—60%.

Schlenkrohr. Diese Lösung verhielt sich gegenüber Methanol, Wasser und Mineralsäure völlig gleich der aus Triphenylbor-natrium und Methanol erhaltenen.

Eine vergleichsweise mit *Natrium-hydrid* allein in Äther angesetzte Suspension gab mit Säure keine Gasentwicklung, da sich auch nach wochenlangem Schütteln kein Metallhydrid löst.

3. *Aus Triphenyl-bor und 1.4-Dinatrium-1.1.4.4-tetraphenyl-butan.* Eine Lösung von 3 g *asymm. Diphenyl-äthen* vom Sdp.$_{11}$ 137—138° in 30 ccm absol. Äther wurde mit etwa 1,5 g *Natrium* in Drahtform unter Stickstoff 2 Tage lang geschüttelt. Der größte Teil des gebildeten *1.4-Dinatrium-1.1.4.4-tetraphenyl-butans*[5]) hatte sich aus der tiefroten Lösung in kantharidenglänzenden Kristallnädelchen abgeschieden. Die Gehaltsbestimmung erfolgte durch Titration mit ätherischer 1 m-Methanol-Lösung bis zur Entfärbung und zur Kontrolle durch Aufarbeitung des alkoholysierten Gemischs auf *1.1.4.4-Tetraphenyl-butan.*

Ein gleicher Ansatz wurde nach dem Abschlämmen vom Natrium im verschlossenen Rohr 3 Stdn. auf 115° erhitzt. Nach Zusatz von Alkohol und Wasser verschwanden die noch vorhandenen dunkelroten Kristalle, und nach eintägigem Stehen schieden sich aus der farblosen Ätherschicht etwa 20 mg farblose Kristalle mit blauvioletter Fluoreszenz vom Schmp. 178—182° ab. Der Schmp. stieg nach dem Umkristallisieren aus Eisessig und zeigte im Mischschmelzpunkt mit dem vergleichsweise hergestellten *1.1.4.4-Tetraphenyl-butadien* vom Schmp. 200—201° keine Depression. Die ätherische Mutterlauge enthielt fast ausschließlich 1.1.4.4-Tetraphenyl-butan.

Die ätherische Suspension von *1.4-Dinatrium-1.1.4.4-tetraphenyl-butan* eines weiteren Ansatzes ließ man solange unter Stickstoff zu einer Lösung von *Triphenyl-bor* zulaufen, bis sich die metallorganische Verbindung nicht mehr entfärbte. Hierbei wurden 0,5 Mol. der natriumorganischen Verbindung pro Mol Triphenylbor benötigt. Es entstand eine klare Lösung ohne Bodenkörper, die auf Zugabe von Wasser keine Gasentwicklung zeigte, aber mit verd. Salzsäure Wasserstoff in lebhafter Reaktion abgab. Nach eintägigem Stehen schieden sich aus dem Äther die bläulich fluoreszierenden Kristalle des *1.1.4.4-Tetraphenyl-butadiens* ab, die nach dem Umkristallisieren aus Eisessig bei 198—199° schmolzen (Mischprobe mit Vergleichspräparat).

2. Lithium-triphenyl-borhydrid

1. *Aus Triphenyl-bor-lithium und Methanol.* Die Verbindung wurde aus *Triphenyl-bor* und metallischem *Lithium* analog dem Natrium-Addukt hergestellt. Da sie nicht kristallin, sondern als dunkelrotes Öl erhalten wurde, das sich mit Jod- und Methanol-Lösung nur schlecht titrieren ließ, nahm man von einer näheren Untersuchung Abstand. Orientierend konnte lediglich festgestellt werden, daß sich die mit Methanol in Äther entfärbte Lösung gegenüber Wasser und Säuren gleichartig wie das Natrium-triphenyl-borhydrid verhielt.

2. *Aus Triphenyl-bor und Lithiumhydrid.* Eine gesättigte Lösung von *Triphenyl-bor* in abs. Äther wurde mit überschüssigem *Lithium-hydrid* (75—80proz.) unter Stickstoff drei Wochen lang geschüttelt. Ein aliquoter Teil der ätherischen Lösung des erhaltenen *Lithium-triphenyl-borhydrids* wurde in ein anderes Schlenkrohr dekantiert, mit 2 ccm Wasser und einigen Tropfen Bromkresolpurpur-Lösung versetzt und das entstandene *Lithiumhydroxyd* mit 1n-Salzsäure titriert. Bei dieser Titration wurde die Entwicklung von Wasserstoff beobachtet. Anschließend entfernte man den Äther i. V., wobei das *Bortriphenyl* in Form hellgelber Kristalle ausfiel. Nach Zugabe von 20 ccm Methanol ging wieder alles in Lösung. Zur Bestimmung des *Triphenyl-bors* wurden der Lösung 4 g Sublimat und 3 g Natriumchlorid zugefügt und die frei gewordene Salzsäure wurde gegen denselben Indikator mit 1n-Natronlauge titriert. Schließlich bestimmte man nach Zugabe von etwa 5 g Mannit die Borsäure:

				Molverhältnis, bezogen auf Borsäure = 1,00
LiH-Bestimmung:	1,02 ccm 1n-HCl	Li:	Ber. 1	Gef. 0,89
C_6H_5- ,,	3,35 ccm 1n-NaOH	C_6H_5:	,, 3	,, 2,91
$B(OH)_3$- ,,	1,15 ccm 1n-NaOH	B:	,, 1	,, 1,00.

Wie sich aus der Einwaage an Triphenyl-bor und aus dem durch die Titration ermittelten aliquoten Anteil an Lithium-triphenyl-borhydrid leicht errechnen läßt, befand sich ein Teil der Komplexverbindung ungelöst im Lithiumhydrid-Schlamm, von dem die analysierte Lösung dekantiert war.

3. *Aus Triphenyl-bor und 1.4-Dilithium-1.4-tetraphenyl-butan.* Die Umsetzung von 3 g *asymm. Diphenyl-äthen* und überschüssigem Lithium in abs. Äther führte nach zweitägigem Schütteln zu einer roten Lösung, aus der sich der größte Teil des *1.4-Dilithium-1.1.4.4-tetraphenyl-butans* als ziegelrote Kristalle abgesetzt hatte. Die Gehaltsbestimmung erfolgte wie bei der entsprechenden Natrium-Verbindung.

Das Reaktionsgemisch wurde anschließend durch Glaswolle unter Stickstoff in eine Lösung von 1,55 g *Triphenyl-bor* in Äther hinübergeschwemmt, bis das Molverhältnis Dilithium-tetraphenyl-butan zu Triphenyl-bor wie 1:2 erreicht war. Dabei hellte sich die ursprünglich rote Farbe der Lösung auf und nahm eine orangegelbe Tönung an. Nach dem Stehen über Nacht hatten sich farblose Kristalle des *1.1.4.4-Tetraphenyl-butadiens* ausgeschieden. 0,47 g vom Schmp. 197—199°. Die davon dekantierte Ätherlösung zeigte bei Zusatz von 1m-Methanol-Lösung keine Gasentwicklung; sie setzte erst bei Wasserzugabe ein und wurde in Gegenwart von verd. Salzsäure stürmisch. Die Aufarbeitung der Mutterlauge auf Tetraphenyl-butadien lieferte zusammen mit den vorher abgeschiedenen Kristallen eine Ausbeute von 0,57 g = 49,5 % d. Th. (bezogen auf Triphenylbor). Die Mischprobe mit dem Vergleichspräparat vom Schmp. 200—201° ergab keine Depression.

Zur Kontrolle wurde das bei der Hydrolyse des *Lithium-triphenyl-borhydrids* entstandene *Lithiumhydroxyd* mit 1n-Salzsäure gegen Methylorange titriert:

1,60 g $[(C_6H_5)_3BH]Li$, entspr. den eingewogenen 1,55 g $(C_6H_5)_3B$. Ber. 6,41 ccm 1n-HCl; Gef. 6,40 ccm HCl.

3. Kalium-triphenyl-borhydrid

Aus 3,4 g *asymm. Diphenyl-äthen* und überschüssigem Kalium in Drahtform in abs. Äther stellte man wie oben das *1.4-Dikalium-1.1.4.4-tetraphenyl-butan* her, dessen Bildung erst nach 14tägigem Schütteln beendet ist. Dabei hatte sich ein ziegelrotes Kristallpulver gebildet, das in Äther kaum löslich ist.

Die Suspension der metallorganischen Verbindung wurde durch Glaswolle in ein zweites Schlenkrohr hineingeschwemmt, das 2,0 g *Triphenyl-bor* in gesättigter ätherischer Lösung enthielt. Die ersten Anteile der kalium-organischen Verbindung wurden entfärbt. Bei weiterer Zugabe beobachtete man einen blaustichig karminroten Farbton, der sich deutlich von der Farbe des Ausgangsstoffes unterschied. Da

der Endpunkt des Zulaufs nur grob abgeschätzt werden konnte, wurde nun die Menge des nicht zugesetzten Reagenzes durch Titration mit 1 m-Methanol-Lösung bestimmt und daraus die zugesetzte Menge ermittelt:

Angesetztes Dikalium-tetraphenyl-butan:		0,009 Mol
Rückstand an	,,	0,003 Mol, entspr. 6,1 ccm 1 m-CH_3OH
Also zugesetztes	,,	0,006 Mol.

Da die vorgelegten 2,0 g Triphenylbor (0,008 Mol) nur 0,004 Mol Dikalium-tetraphenyl-butan benötigen, so war dieses im Überschuß von 0,002 Mol vorhanden.

Nach dem Stehen über Nacht war die Reaktionsmischung noch dunkelrot gefärbt; an der Gefäßwand hatten sich Kristalle des *Tetraphenyl-butadiens* ausgeschieden. Nach Zersetzung mit Wasser wurde die ätherische Schicht zur Entfernung des Triphenylbors wiederholt mit Natronlauge ausgeschüttelt, in der sich das Triphenylbor löst. Der vom Äther befreite Rückstand wurde mit Cyclohexan ausgezogen, um das darin lösliche Tetraphenylbutan zu entfernen. Das verbliebene Tetraphenyl-butadien wurde dann aus Eisessig umkristallisiert. Schmp. 199—200° (Mischprobe). Ausbeute 0,58 g = 39% d. Th. (bezogen auf Triphenylbor).

Tetraphenyl-bor-lithium

1. 1,45 g (0,006 Mol) durch Destillation gereinigtes *Triphenyl-bor* vom Schmp. 139—141° wurden unter Stickstoff mit wenig abs. Äther überschichtet (Gilman-Test[21]) negativ) und mit 6,5 ccm einer ätherischen 0,96 n-*Phenyl-lithium*-Lösung versetzt, die aus Brombenzol und Lithium bereitet war. Das Triphenyl-bor ging hierbei unter gleichzeitiger Erwärmung des Äthers in Lösung. Der Gilman-Test blieb negativ. Bei weiterem Zutropfen von Phenyl-lithium fiel der Test positiv aus, sowie der Äquivalenzpunkt überschritten war. Man fügte insgesamt 0,03 Mol Phenyl-lithium hinzu, dekantierte die klare Lösung von den Glasscherben der Ampulle in den anderen Teil eines Doppelschlenkrohres[22]) und ließ sie 3 Monate stehen. In dieser Zeit schieden sich schwach rosa gefärbte Kristalle ab, unter denen sich einer besonders groß (etwa 3 cm lang) in Sargdeckelform ausgebildet hatte. Die überstehende Lösung wurde in das Reaktionsrohr zurückgegossen und dort auf etwa 60° erhitzt, während das andere Rohr auf — 10° abgekühlt wurde, wobei sich der übergehende Äther kondensierte. Man schüttelte die Kristalle kräftig mit dem Lösungsmittel durch und goß die Mutterlauge in das andere Rohr zurück. Diese Reinigungsoperation wurde noch viermal wiederholt.

Hierauf wurde das Rohr mit den Kristallen geöffnet und unter Stickstoff das Rohr mit den Mutterlaugen abgesprengt. Die Kristalle wurden im Stickstoffstrom bei 25° 1 Std. lang erwärmt, bis der Äthergeruch verschwunden war. Das verschlossene Rohr wurde gewogen und nach dem Öffnen mit Wasser versetzt, wobei sich die Kristalle lösten und ein deutlicher Äthergeruch festzustellen war. Durch Titration mit 0,1 n-Salzsäure (unter Stickstoff) gegen Methylrot wurde der Gehalt an *Lithiumhydroxyd* ermittelt. Dann spülte man den Rohrinhalt quantitativ in ein Becherglas und bestimmte den Gehalt an *Bromionen* nach Mohr mit 0,1 n-Silbernitrat-Lösung. Die Anwesenheit von Bor ließ sich qualitativ in der üblichen Weise feststellen, eine quantitative Bestimmung war nicht durchführbar, da die nachfolgend beschriebene Titration nach der Sublimat-Methode noch nicht ausgearbeitet war. Das leere Rohr wurde getrocknet und zurückgewogen:

3,2169 g Sbst: 54,55 ccm 0,1 n-HCl, 112,3 ccm[23]) 0,1 n-$AgNO_3$.

$C_{28}H_{30}OBr_2BLi_3$	Ber.	LiOH	4,16	LiBr	30,3
	Gef.	,,	4,05	,,	30,3.

[21]) H. Gilman u. F. Schulze, Am. Chem. Soc. 47, 2002 (1925).

[22]) L. Anschütz, B. 71, 1902 (1938).

[23]) Der Silbernitrat-Verbrauch für die vorher zugefügte 0,1 n-Salzsäure ist bereits abgezogen.

Daraus folgt, daß in den analysierten Kristallen *Tetraphenyl-bor-lithium* mit zwei Molekülen *Lithiumbromid* und einem Molekül *Äther* verbunden ist.

2. Zu 4,17 g (0,017 Mol) durch Destillation gereinigtes *Triphenyl-bor* vom Schmp. 138—139° in 20 ccm abs. Äther wurden in einem Doppelschlenkrohr unter Stickstoff 19,1 ccm einer *0,9n-Phenyl-lithium*-Lösung (0,017 Mol) gegeben, wobei der Äther ins Sieden geriet. Es schied sich gleichzeitig ein Öl ab, das nach einiger Zeit erstarrte. Der Gilman-Test war negativ. Nach dem Zuschmelzen des Doppelrohres wurde das Reaktionsgut von den Glasscherben der Ampulle in den leeren Schenkel dekantiert, der überstehende Äther zurückgegossen und hieraus wieder in das andere Rohr destilliert, das gekühlt wurde. Dann schüttelte man die Kristalle in dem erwärmten Lösungsmittel durch, goß den Äther wieder zurück und wiederholte den Reinigungsprozeß etwa viermal. Das schneeweiße *Tetraphenyl-bor-lithium* war jetzt rein, sofern das zuvor angewandte Phenyl-lithium aus Diphenyl-quecksilber und metallischem Lithium bereitet war. Bei seiner Herstellung aus Brombenzol und Lithium muß die Reinigung noch einige Male mehr wiederholt werden, wobei das vorhandene Lithiumbromid völlig abgetrennt wird. Nach dem Abschneiden des Rohres mit der Mutterlauge trocknete man das Komplexsalz im Hochvakuum (0,1 mm) etwa 30 Min. bei 20° und dann 2 Std. bei einer in dieser Zeit bis 100° ansteigenden Temperatur. Die ursprünglich hexagonale Blättchen bildenden Kristalle verloren dabei ihren Äther und waren schließlich gewichtskonstant. Ausbeute 4,59 g = 81,3% d. Th.

Die Analyse wurde in zwei Proben durchgeführt. Zunächst bestimmte man den Gehalt an *Lithium* über das bei der Hydrolyse freiwerdende Lithiumhydroxyd. Dazu löste man eine eingewogene Menge des Komplexsalzes in 5 ccm Wasser, fügte einen über die Neutralisation der entstehenden Lauge erforderlichen Überschuß an 1n-Salzsäure hinzu und erwärmte die Lösung auf dem siedenden Wasserbad 20 Min. lang. Dann konnte die noch vorhandene Salzsäure mit 0,1n-Natronlauge gegen Bromkresolpurpur zurücktitriert werden. Wurde nun nochmals angesäuert und die Lösung erwärmt, konnte kein weiterer Verbrauch an Säure beobachtet werden.

0,2102 g Sbst.: 0,641 ccm 1n-HCl; 0,3200 g Sbst.: 0,988 ccm 1n-HCl.
$[(C_6H_5)_4B]Li$ Ber. Li 2,1 Gef. Li 2,1; 2,1.

Zur weiteren Analyse des Komplexsalzes wurde der Gehalt an *Phenyl* und *Bor* nach der Sublimat-Methode wie beim Triphenylbor bestimmt. Hierzu wurde eine abgewogene Probe in der S. 120 beschriebenen Weise in 9,5 ccm Methanol und 0,5 ccm Wasser gelöst und 2,7 g Sublimat hinzugefügt, wobei das rasch sich bildende Phenyl-quecksilberchlorid ausfällt (dieselbe Verbindung scheidet sich sofort aus einer *wäßrigen* Lösung von Tetraphenyl-bor-lithium bei Zugabe von Sublimat aus; sie schmilzt bei 248—249° und gab mit einem Vergleichspräparat keine Depression). Da sich sowohl bei der Titration des Komplexsalzes wie des Triphenylbors die Farbe des Indikators Bromkresolpurpur nur langsam ändert, ist es zweckmäßig, das Natriumchlorid erst dann zuzugeben, wenn der Indikator eine schmutziggrüne Farbe anzunehmen beginnt, worauf Umschlag nach violettblau erfolgt. Nun wurde mit 1n-Salzsäure zurücktitriert bis zum Umschlag nach gelb und durch abermalige Zugabe von Lauge auf blauviolett des Indikators titriert. Bei der Berechnung der Molprozente an Phenyl ist zu berücksichtigen, daß bei der Zersetzung mit Sublimat eins der vier freiwerdenden Gramm-Mole HCl durch das ebenfalls sich bildende Lithiumhydroxyd neutralisiert wird und somit bei der nachfolgenden Titration entfällt.

Die Titration des aus Triphenylbor und LiBr-haltigem Phenyl-lithium hergestellten Komplexsalzes ergab:

$[(C_6H_5)_4B]Li$ Ber. C_6H_5 94,55 B 3,3
Gef. „ I. 91,2; II. 93,1 B I. 3,3; II. 3,3.

Titration des aus Triphenylbor und LiBr-freiem Phenyl-lithium hergestellten Komplexsalzes:

0,1628 g Sbst.: 4,85 ccm 0,1n-HCl. $[(C_6H_5)_4B]Li$ Ber. Li 2,1, Gef. Li 2,1.

0,2448 g Sbst.: Salzsäuretitration: 2,256 ccm 1n-NaOH, Borsäure: 0,751 ccm 1n-NaOH. Gef. C_6H_5 94,7, B 3,3.

Das *Tetraphenyl-bor-lithium* bildet nach der Abgabe des Äthers ein farbloses mikrokristallines Pulver, das sich an der Luft nicht verändert. Beim Erhitzen färbt es sich um 400° schwach gelb, ohne zu schmelzen. Es ist in Wasser und Alkohol leicht löslich, merklich löslich in Äther und Chloroform, praktisch unlöslich in Cyclohexan und Benzol. Das Komplexsalz läßt sich aus Äther-Cyclohexan oder Chloroform-Cyclohexan umkristallisieren und fällt aus diesen in farblos-durchsichtigen Nadeln aus.

Tetraphenyl-bor-kalium schied sich als farbloses Kristallpulver aus, als man zu einer stark verdünnten Lösung von Kaliumchlorid eine ebenfalls verdünnte wässrige Lösung von Tetraphenyl-bor-lithium hinzufügte. Daß das komplexe Kaliumsalz noch schwerer löslich als das Kaliumperchlorat ist, folgt daraus, daß eine kalt gesättigte Lösung von reinem Kaliumperchlorat mit Tetraphenyl-bor-lithium-Lösung eine deutliche Fällung ergibt.

Analytische Bestimmung von Kalium als Tetraphenyl-bor-kalium. Die auf etwa 20—30 ccm verd., Kalium-ionen enthaltende Lösung wurde auf 60—70° erwärmt und dazu eine kalte Lösung von 0,5 g *Tetraphenyl-bor-lithium* in 15 ccm Wasser gegeben. Der entstandene Niederschlag wurde nach dem Erkalten der Lösung auf einem Porzellanfiltertiegel A 1 abfiltriert und mit insgesamt 20 ccm Wasser nachgewaschen. Er gelangte nach einstündigem Trocknen bei 120° zur Auswaage.

Gegeben: 3 ccm 0,1079m-KCl-Lösung, 5 ccm 0,10485m-KBr-Lösung, 10 ccm 0,10485m-KBr-Lösung.

	mg $[(C_6H_5)_4B]K$		mg K.	
	Ber.	Gef.	Ber.	Gef.
1)	115,9	116,4	12,7	12,7
2)	187,7	189,6	20,5	20,7
3)	375,4	376,4	41,0	41,1.

Das *Tetraphenyl-bor-kalium* ist in kaltem Aceton löslich und scheidet sich daraus beim Verdunsten des Solvens in glasklaren Kristallen ab. Aus dem gleichen Lösungsmittel läßt es sich mit Essigester oder Cyclohexan als farbloses Kristallpulver abscheiden.

Untersuchungen an Steroiden

Hans Herloff Inhoffen und *Georg Stoeck*

(Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Braunschweig)

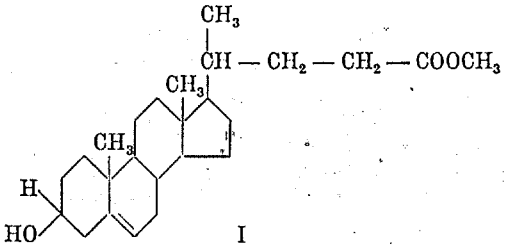
Mit 6 Figuren im Text

[Eingelaufen am 6. Oktober 1948]

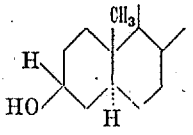
I. Darstellung einer Gallensäure mit aromatischem Ring A

Nachdem in der Cholestan- und Ätio-allo-cholanreihe der Ring A aromatisiert werden konnte[1]), schien es wünschenswert, auch Gallensäuren mit aromatischem Ring A darzustellen. Der Weg sollte zunächst über die bei der Bromierung von 3-Keto-cholansäuren entstehenden 4,4-Dibromide zu den 2,4,4-Tribromiden und daraus unter Bromwasserstoffabspaltung und Bromreduktion zu den für die Aromatisierung notwendigen $\Delta^{1,4}$-Dienketonen führen. Bislang ist es jedoch nicht gelungen, bei 4,4-Dibromiden ohne weitergehende Veränderung des Moleküls ein Bromatom am Kohlenstoffatom 2 einzuführen[2]). Das Ziel, eine Gallensäure mit aromatischem Ring A darzustellen, konnte daher nur so erreicht werden, daß von Vertretern der allo-Reihe ausgegangen wurde. Im folgenden ist die Darstellung der $\Delta^{1,3,5}$-3-Oxy-*1-methyl-10-normethyl-cholatriensäure* beschrieben.

Als Ausgangsmaterial diente Δ^{5}-3β-Oxy-cholensäure-methylester (I) aus der Oxydation des Cholesterinacetat-dibromids[3]). Durch Hydrierung und anschließende Chromsäureoxydation entstand in glatter Reaktion über den 3β-Oxy-allo-cholansäure-methylester (II) der 3-Keto-allo-cholansäure-methylester (III). Die Bromierung mit Brom in Eisessig im Sonnenlicht ergab das gesuchte 2,4-Dibromid (IV) in 80-proz. Ausbeute. Durch 1-stündiges Kochen mit Collidin konnten aus dem Dibromid 2 Mol Bromwasserstoff abgespalten werden.

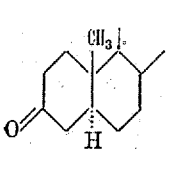


I

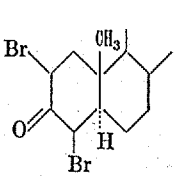


II

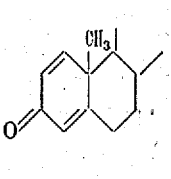
[1]) Zusammenfassung: H. H. Inhoffen, Ang. Chem. **59**, 207 (1947).
[2]) H. H. Inhoffen u. G. Stoeck, Exper. IV, 426 (1948).
[3]) Das Präparat wurde uns freundlicherweise von der Ciba A.-G., Basel, überlassen, wofür wir auch an dieser Stelle unseren Dank sagen möchten.



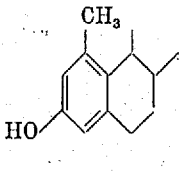
III



IV



V



VI

Das entstandene Dien (V) besitzt die angestrebte $\Delta^{1,4}$-Anordnung, wie sich aus dem Spektrum des freien Dienons (λ_{max} 236 mμ, ε 15 100 cm^{-1}) und dem Spektrum des Semicarbazons (λ_{max} 298 mμ, ε 24 200 cm^{-1}) ergibt, Fig. 1 und 2. Eine nennenswerte Bildung des $\Delta^{4,6}$-Isomeren wurde nicht beobachtet, wie die spektroskopische Untersuchung des gesamten Bromwasserstoff-Abspaltungsproduktes zeigte.

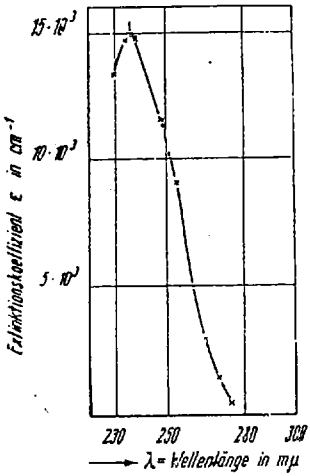


Fig. 1

$\Delta^{1,4}$-3-Keto-choladiensäure-methylester

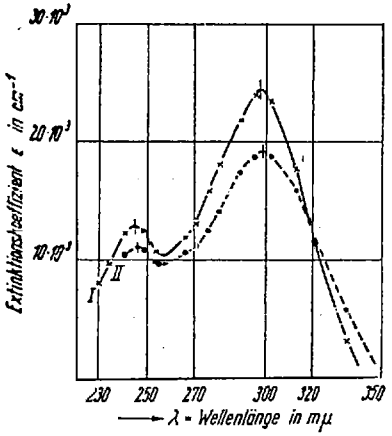


Fig. 2

I $\Delta^{1,4}$-3-Keto-choladiensäure-methylester-semicarbazon

II $\Delta^{1,4}$-Cholestadienon-semicarbazon

Die Umlagerung des Dienons (V) durch 4-stündige Einwirkung von konz. Schwefelsäure-Essigsäureanhydrid bei Zimmertemperatur ergab nach der im Wege der Aufarbeitung nötigen Verseifung die $\Delta^{1,3,5}$-3-Oxy-1-methyl-10-normethyl-cholatriensäure (VI). Die Konstitution folgt

aus dem Spektrum: $\lambda_{max} < 230$, 283 mμ; $\varepsilon > 5200$, 2400 cm^{-1}; $\lambda_{min.}$ 250 mμ, ε 150 cm^{-1} (Fig. 3), das praktisch mit der Absorption des Östradiols und des Sterinphenols übereinstimmt. Weiterhin trat mit Natrium-p-nitrophenyl-antidiazotat momentan Kupplung zu einem roten Azo-Farbstoff ein.

Die freie Phenol-carbonsäure ist in allen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln außer Petroläther löslich. Im Gegensatz zu den Gallensäuren und auch zum Sterin-phenol[4]) ist die neue Verbindung in Alkali gut löslich.

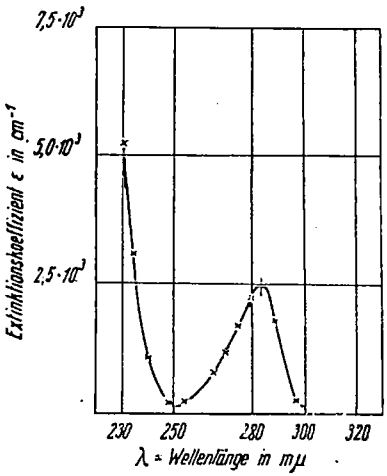


Fig. 3
$\Delta^{1,3,5}$-3-Oxy-1-methyl-10-nor-methyl-cholatriensäure

Beschreibung der Versuche

Reinigung des Δ^5-3β-Oxy-cholensäure-methylesters (I)

Das Ciba-Präparat zeigte nach Sintern ab 133° einen Schmp. von 138—140° gegenüber einem Schmp. des reinen Präparates von 147—148° (korr.)[5]). Durch Umkristallisieren war der Schmp. nicht zu erhöhen. Bei der Hydrierung wurden nur 90% der theoretischen Wasserstoffmenge aufgenommen. Es wurde deshalb wie folgt gereinigt:

100 g des Rohesters wurden mit 1 l 10proz. methylalkoholischer Kalilauge drei Stunden am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Erkalten wurde mit 1 l Wasser versetzt und die Suspension der Kalisalze zweimal je eine Stunde mit 1 l Äther ausgeschüttelt. Die wäßrige Suspension wurde dann unter starkem Rühren und Eiskühlung in überschüssige Schwefelsäure eingegossen und anschließend zwei Stunden geschüttelt. Die gut pulvrig ausgefallene Cholensäure wurde abgesaugt und mit Eiswasser bis zur Entfernung der Schwefelsäure nachgewaschen. Nach dem Trocknen wurde mit 1proz. methylalkoholischer Salzsäure verestert, indem die Säure in 2 l Methanol-Salzsäure durch Erwärmen auf 50—60° in Lösung gebracht wurde. Beim zwanzigstündigen Stehenlassen bei Zimmertemperatur kristallisierte aus der Lösung der Ester in langen flachen Nadeln aus. Durch weiteres Konzentrieren und Ausfrieren wurden direkt 75—80 g des Esters vom Schmp. 144—145° (unkorr.) erhalten. Für die Hydrierung war es nicht nötig, den Ester nochmals umzukristallisieren.

Die Hydrierung des Oxy-cholensäure-esters zu II erfolgte nach Ch. Meystre und K. Miescher[5]) in Alkohol-Eisessig mit Platinoxyd.

3-Keto-allo-cholansäure-methylester (III)

21 g Oxy-allo-cholansäure-methylester wurden bei 170°. Badtemperatur und 1 mm kurz geschmolzen und nach dem Erkalten in 320 ccm Eisessig in Lösung ge-

[4]) H. H. Inhoffen u. G. Zühlsdorff, B. **74**, 604 (1941).
[5]) Ch. Meystre u. K. Miescher, Helv. **29**, 41 (1946).

bracht. Dazu wurde im Laufe einer halben Stunde eine Lösung aus 4,7 g Chromsäure in 5 ccm Wasser und 80 ccm Eisessig zugetropft, wobei die Zugabe so erfolgte, daß die Temperatur nicht über 25° stieg. Nach 20 Stunden Stehen bei Zimmertemperatur wurde in Wasser eingegossen und zweimal ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde mit Wasser, verd. Sodalösung und schließlich Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Äthers hinterblieben 13,5 g lange Nadeln vom Schmp. 117—118°. Aus Methanol umkristallisiert entstanden Blättchen vom Schmp. 112—114°[6]).

2,4-Dibrom-3-keto-allo-cholansäure-methylester IV

6 g Keto-allo-cholansäure-methylester wurden bei Zimmertemperatur in 30 ccm Eisessig gelöst und mit einigen Tropfen HBr-Eisessig versetzt. In diese Lösung wurden 5 g Brom in 20 ccm Eisessig eingetropft. Im direkten Sonnenlicht wurde das Brom sofort aufgenommen, wobei die Temperatur bis 30° stieg. Die zunächst farblose, dann nach Braun verfärbte Lösung blieb 20 Stunden bei 20—25° stehen. Die Ausscheidung des Dibromids begann bereits nach etwa einer Stunde. Nach zwanzigstündigem Stehen wurde abfiltriert und mit kaltem Methanol nachgewaschen. Ausbeute 5,3 g vom Schmp. 144—146°. Das Produkt kann ohne weitere Reinigung in die HBr-Abspaltung eingesetzt werden.

Die Mutterlauge des obigen Hauptanteils wurde in Wasser eingegossen und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit Wasser, Kaliumbikarbonatlösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Konzentrieren wurden auf Zusatz von Methanol noch 1,8 g vom Schmp. 141—142° erhalten. Damit beträgt die Ausbeute ~ 80%.

Eine aus Aceton-Methanol umkristallisierte Probe zeigte bei schnellem Erhitzen einen Schmp. von 153—154°.

$C_{25}H_{38}O_3Br_2$ Ber. C 54,96 H 7,01
Gef. „ 55,24 „ 7,01.

$\Delta^{1,4}$-3-Keto-choladiensäure-methylester V

40.8 g Dibromid vom Schmp. 143—147° wurden mit 250 ccm Collidin (roh) in einem Bad von 160—170° 50 Minuten zum schwachen Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten und Versetzen mit 500 ccm Äther wurden 27 g Collidinhydrobromid, das sind 89% d. Th., abgetrennt. Die Collidin-Ätherlösung wurde mit der gleichen Menge Wasser versetzt und dreimal ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde dreimal mit verd. Schwefelsäure, einmal mit Kaliumbikarbonatlösung und zweimal mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde auf 250 ccm konzentriert und ausgefroren. Nach zwölf Stunden konnten 14,6 g Kristalle vom Schmp. 123 bis 125° abgetrennt werden. Aus der Mutterlauge wurden auf Zusatz von Methanol und Konzentrieren auf 120 ccm noch 1,5 g vom Schmp. 101—108° erhalten. Nach weiterem Konzentrieren wurde nur noch wenig feste Substanz, sonst Öl erhalten. Nach einer spektroskopischen Analyse bestand der ölige Anteil zu 70% aus Δ 1,4-Dienon.

Zur Reinigung wurden 14,6 g vom Schmp. 123—125° aus 250 ccm Äther umkristallisiert. Es wurden erhalten: 10 g vom Schmp. 127—129° und 2,9 g vom Schmp. 123—127°. Eine Probe aus Äther-Methanol umkristallisiert zeigte einen konstanten Schmp. von 130—131°.

$C_{25}H_{36}O_3$ Ber. C 78,08 H 9,44
Gef. „ 77,64 „ 9,48.

Semicarbazon. 0,2 g des obigen Dienon-esters wurden mit 0,5 g Semicarbazidacetat in 15 ccm Alkohol dreieinhalb Stunden am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Erkalten hatte sich nur wenig Semicarbazon ausgeschieden, es wurde deshalb

[6]) H. Wieland, E. Dane u. C. Martius, H. 215, 15 (1933).

auf die Hälfte konzentriert. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Chloroform-Alkohol lag der Schmp. bei 220—222°.

$C_{26}H_{39}O_3N_3$ Ber. C 70,71 H 8,90 N 9,51
Gef. ,, 70,64 ,, 8,88 ,, 9,44.

$\Delta^{1,3,5}$-3-Oxy-1-methyl-10-nor-methyl-cholatriensäure (VI)

8,6 g des obigen Dienon-esters wurden unter schwachem Erwärmen in 200 ccm Essigsäureanhydrid gelöst und nach dem Erkalten mit einer Lösung von 4,5 g konz. Schwefelsäure in 17 ccm Essigsäureanhydrid langsam unter Eiskühlung versetzt. Die Lösung zeigte eine Farbvertiefung nach Grün, die während des 4-stündigen Stehens bei Zimmertemperatur in Braun umschlug. Es wurde dann unter Eiskühlung in Kaliumbikarbonatlösung eingerührt und in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wurde zur Entfernung des größten Teiles der Essigsäure zweimal mit Wasser gewaschen und dann i. V. bis zum dicken Öl eingedunstet. Zur Verseifung wurde mit 100 ccm 20-proz. äthylalkoholischer Kalilauge 90 Minuten am Rückfluß gekocht. Dann wurde unter Eiskühlung in überschüssige Schwefelsäure eingerührt und in Äther aufgenommen, der Äther wurde mehrfach mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen und Eindunsten hinterblieben 7,5 g eines fast farblosen Öles, das zunächst noch kurz in Äthanol mit Aktivkohle aufgekocht wurde. Nach Abdunsten des Alkohols kristallisierte das Öl bald durch.

Die Phenol-carbonsäure VI ist in allen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln leicht löslich; sie kann deshalb nur aus Äther-Petroläther umkristallisiert werden. Schmp. 170—171°.

$C_{24}H_{34}O_3$ Ber. C 77,37 H 9,74
Gef. ,, 77,73 ,, 9,15.

Kupplung. Zu einer Lörung von 0,4 g VI in 10 ccm Eisessig wurde eine Lösung von 0,24 g Natrium-p-nitrophenyl-antidiazotat in 10 ccm Eisessig gegeben. Es trat momentan Verfärbung nach Dunkelrot und Abscheidung des Azo-Farbstoffes ein, die durch Zusatz von Wasser vollständig gemacht wurde. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Äther-Methanol zeigte das Produkt einen Schmp. von 165° (Sintern ab 155°).

$C_{30}H_{37}O_5N_3$ Ber. C 69,34 H 7,18 N 8,09
Gef. ,, 69,35 ,, 7,19 ,, 8,03.

II. Über die Bromierung von ungesättigten 3-Ketosteroiden mit Bromsuccinimid

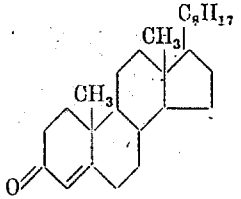
Mit *H. Martens*

Wie Meystre und Wettstein[7]) fanden, tritt bei $\Delta^{4,5}$-ungesättigten 3-Ketosteroiden beim Umsatz mit Bromsuccinimid Substitution in der Allylstellung am Kohlenstoffatom 6 ein und nicht in o-Stellung zur Keto-

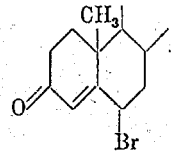
[7]) Ch. Meystre u. A. Wettstein, Exper. II, 408 (1946).

gruppe. So wurden aus Testosteronacetat und Progesteron die entsprechenden 6-Brom-Verbindungen erhalten.

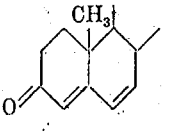
Da wir für weitere Aromatisierungsstudien mehrfach ungesättigte Sterinketone benötigten, haben wir auch $\Delta^{4,5}$-Cholestenon-3 (I) und $\Delta^{1,2;4,5}$-Cholestadienon-3 (IV) mit Bromsuccinimid umgesetzt. Die vorteilhaftesten Reaktionsbedingungen beim einfach ungesättigten Keton waren 5-stündiges Kochen in Tetrachlorkohlenstoff mit einem 3—5 fachen Überschuß an Bromsuccinimid unter Lichtausschluß. Dabei fand auch hier Substitution am C-Atom 6 statt. Das $\Delta^{4,5}$-6-Brom-cholestenon-3 (II) wurde in einer Ausbeute von 40—60% erhalten. Das Produkt war identisch mit dem aus Cholestenon-enol-acetat durch Bromierung in Äther-Eisessig erhaltenen 6-Brom-cholestenon-3[8]), das also auch hiermit aus Cholestenon direkt erhalten werden kann.



I



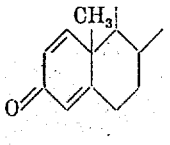
II



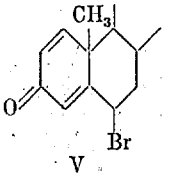
III

Durch Kochen mit Collidin ließ sich 1 HBr abspalten und das $\Delta^{4,5;6,7}$-Cholestadienon-3 gewinnen (III). Das ölig erhaltene Produkt konnte durch sein Semicarbazon und dessen Spektrum identifiziert werden.

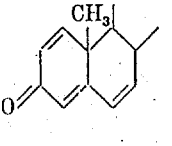
Darauf brachten wir das $\Delta^{1,2;4,5}$-Cholestadienon-3 (IV) mit Bromsuccinimid zur Reaktion, um über das $\Delta^{1,2;4,5}$-6-Brom-cholestadienon-3 (V) unter HBr-Abspaltung zum gewünschten $\Delta^{1,2;4,5;6,7}$-Cholestatrienon-3 (VI) zu gelangen. Die Reaktion tritt hier erst unter Belichtung ein und führt mit 40—60-proz. Ausbeute zu einem gut kristallisierenden Produkt vom Schmp. 142°, dem wir die Konstitution V geben.



IV



V



VI

Im Spektrum ist, wie erwartet, durch den Bromeintritt das Maximum um 12 mμ gegenüber dem des $\Delta^{1,2;4,5}$-Cholestadienon-3 ins Langwellige verschoben (Fig. 4); die Extinktion ist für das Dienon und für das 6-Brom-dienon gleich 15800 cm^{-1}.

[8]) H. H. Inhoffen, B. 69, 2141 (1936).

Die HBr-Abspaltung durch 2-stündiges Kochen mit Collidin gab in etwa 90-proz. Ausbeute ein Öl, das noch nicht kristallin erhalten werden konnte. Wir möchten jedoch annehmen, daß dieses Produkt das gesuchte $\Delta^{1,2;4,5}$-6-Brom-cholestadienon-3 als wesentlichsten Bestandteil enthielt. Durch Umsatz mit Semicarbazid ließ sich daraus in glatter Reaktion ein schön kristallisierendes Semicarbazon gewinnen, das jedoch — wohl infolge seines stark ungesättigten Charakters - sehr zersetzlich war, und daher nur für kurze Zeit in farblosem, reinem Zustand erhalten werden konnte.

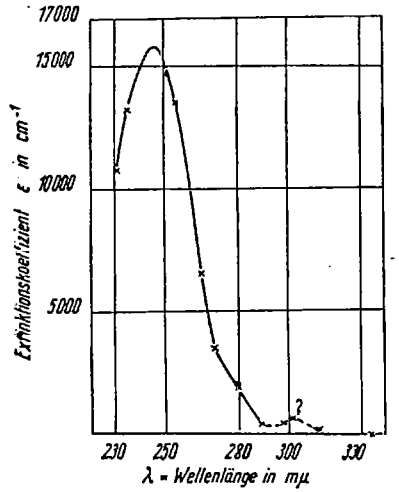


Fig. 4 $\Delta^{1,2;4,5}$-6-Brom-cholestadienon-3

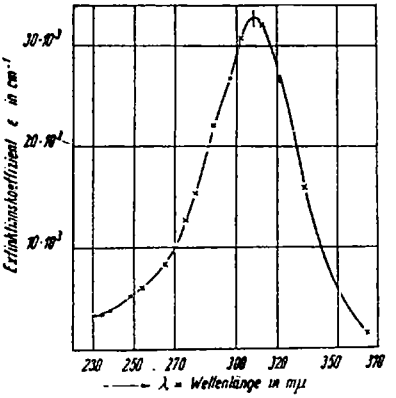


Fig. 5 $\Delta^{1,2;4,5;6,7}$-Cholestatrienon-semicarbazon

Das Spektrum ist in Fig. 5 wiedergegeben. Die Extinktion liegt gegenüber dem berechneten Wert zu niedrig; die Lage des Maximums bei 309 mμ entspricht der des $\Delta^{4,5;6,7}$-Cholestadienons-3, wobei die $\Delta^{1,2}$-Doppelbindung auch hier ohne Einfluß bleibt.

Versuche

$\Delta^{4,5}$-6-Brom-cholestenon-3 (II)

2 g Cholestenon und 3 g Bromsuccinimid wurden in 150 ccm Tetrachlorkohlenstoff fünf Stunden unter Lichtausschluß am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Am nächsten Tage wurde von ausgefallenem Succinimid und überschüssigem Bromsuccinimid abfiltriert und i. V. eingedunstet, wobei das 6-Brom-cholestenon-3 auskristallisierte. Ausbeute 0,95 g, Schmp. 128°. Nach Umkristallisieren aus Aceton-Methanol war der Schmp. 131—132°. Das Produkt gab mit dem aus Cholestenonenol-acetat hergestellten 6-Brom-cholestenon[8]) keine Depression.

$C_{27}H_{43}OBr$ Ber. C 69,93 H 9,35
Gef. „ 69,48 „ 9,14.

$\Delta^{4,5;6,7}$-Cholestadienon-semicarbazon

2,9 g $\Delta^{4,5}$-6-Brom-cholestenon-3 wurden mit 15 ccm Collidin 45 Minuten zum schwachen Sieden erhitzt. Danach hatten sich 1,1 g Collidinhydrobromid abgeschieden, das sind 88% d. Th. Die Lösung wurde in Äther-Wasser eingerührt und die Ätherlösung erschöpfend mit verd. Schwefelsäure, verd. Sodalösung und schließlich mit Wasser gewaschen. Nach dem Eindunsten des Äthers hinterblieben 2,1 g eines schwach braunen dicken Öles. Aus Petroläther an Aluminiumoxyd stand-aufgezogen und mit Petroläther-Benzol (65: 35) eluiert, trat auch hiernach keine Kristallisation ein. Zur Darstellung des Semicarbazons wurde mit überschüssigem Semicarbazid-acetat in Alkohol fünf Stunden am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Das Semicarbazon wurde wiederholt aus Chloroform-Alkohol umkristallisiert. Schmp. 224 bis 226°.

$C_{28}H_{45}ON_3$ Ber. C 76,47 H 10,33 N 9,56
Gef. „ 76,74 „ 10,43 „ 9,17.

$\Delta^{1,2;4,5}$-6-Brom-cholestadienon-3 V

Bei der Bromierung des $\Delta^{1,2;4,5}$-Cholestadienon-3 unter Lichtausschluß trat auch bei fünffachem Überschuß nach fünfstündigem Kochen keine Reaktion ein. Unter Belichtung mit einer Quecksilber-Hochdrucklampe 75 Watt (Osram IIg 300) wurde mit der molekularen Menge und einem mehrfachen Überschuß stets das gleiche Bromid erhalten.

0,5 g $\Delta^{1,2;4,5}$-Cholestadienon-3 (Schmp. 110—111°) und 3 g Bromsuccinimid wurden in 50 ccm Tetrachlorkohlenstoff 40 Minuten am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt; Abstand der Quecksilberlampe 20 cm. Nach etwa zehn Minuten war unter leichter Grünfärbung der Lösung das Bromsuccinimid in Lösung gegangen, wobei nach weiteren fünf Minuten die Ausscheidung des Succinimids begann. Insgesamt wurde 30—40 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten und Entfernen des Succinimids wurde nach Eindunsten i. V. ein Öl erhalten, das auf Zusatz von Alkohol durchkristallisierte. Ausbeute 0,28 g, Schmp. 141°. Durch mehrfaches Umkristallisieren aus Aceton-Alkohol wurde der Schmp. auf 144—145° gebracht.

$C_{27}H_{41}OBr$ Ber. C 70,26 H 8,95
Gef. „ 70,23 „ 8,90.

$\Delta^{1,2;4,5;6,7}$-Cholestatrienon-semicarbazon

1,58 g $\Delta^{1,2;4,5}$-6-Brom-cholestadienon-3 wurden in 10 ccm Collidin (roh) zwei Stunden unter Stickstoff zum schwachen Sieden erhitzt. Es hatten sich 91% d. Th. an Collidinhydrobromid abgeschieden. Die Aufarbeitung erfolgte über Äther-Wasser wie oben. Nach dem Eindunsten des Äthers hinterblieben 1,12 g eines fast farblosen Öles. Zur Darstellung des Semicarbazons wurden 0,5 g Öl mit 1 g Semicarbazid-acetat in Alkohol unter Stickstoff eineinhalb Stunden am Rückflußkühler erhitzt und wie üblich aufgearbeitet. Die Ausbeute betrug 0,34 g, Schmp. 190—200°. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Chloroform-Alkohol lag der Schmp. bei 198—200°.

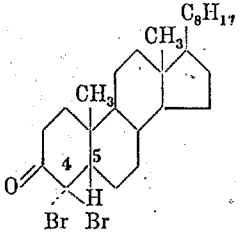
$C_{28}H_{43}ON_3$ Ber. C 76,84 H 9,90 N 9,60
Gef. „ 75,34 „ 9,98 „ 10,03.

Das Semicarbazon ist sehr leicht zersetzlich. Beim Auskristallisieren entstehen zunächst farblose Nadeln, die sich bereits beim Absaugen unter Stickstoff gelb färben. Beim Stehenlassen im Licht tritt Dunkelfärbung ein. Der zu geringe C-Wert deutet auf eine rasche Oxydierbarkeit durch Luftsauerstoff hin.

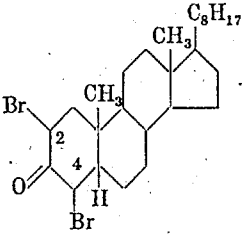
III. Über das Dibrom-koprostanon

Mit *I. U. Nebel*

Bei der Bromierung des Koprostanons mit zwei Mol Brom entsteht ein Dibromid, dem Ruzicka und Mitarbeiter[9]) auf Grund der Bildung eines bei 200° schmelzenden Chinoxalins die Konstitution eines 4,4-Dibromides (I) gaben. Von Butenandt und Mitarbeitern[10]) wurde dann festgestellt, daß dieses Chinoxalin identisch ist mit dem bei 207° schmelzenden Chinoxalin des Cholestandions -3,4, daß also bei der Chinoxalinbildung sterische Umlagerung am C_5 stattgefunden hat. Nachdem für das Monobromkoprostanon die Stellung des Bromatoms am C_4 gesichert war und dieses Monobromid bei der Weiterbromierung das gleiche Dibromkoprostanon lieferte, kam auch Butenandt infolge der Chinoxalinbildung zu dem Schluß, daß beide Bromatome am gleichen C-Atom, nämlich C_4 (I) stehen und nicht an den C-Atomen 2 und 4 (II).

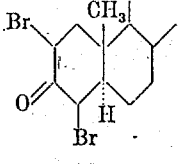


I

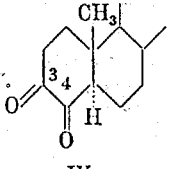


II

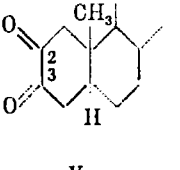
Die Konstitutionsbestimmung bei Bromderivaten von Steroid-ketonen und ihren Enthalogenierungsprodukten ist durch z. T. weitgehende Wanderungen von Halogen und auch von sauerstoffhaltigen Gruppen sowie durch Doppelbindungs-Verlagerungen häufig sehr erschwert. So entsteht z. B. aus 2,4-Dibrom-cholestanon (III) beim Kochen mit Kaliumacetat in Butanol das Cholestandion-3,4 (IV), das unter den gleichen Bedingungen auch aus dem 4,4-Dibrom-koprostanon erhalten wird[11]).



III



IV

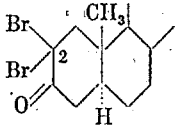


V

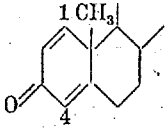
[9]) L. Ruzicka, W. Bosshard, W. Fischer u. H. Wirz, Helv. **19**, 1147 (1936).
[10]) A. Butenandt, G. Schramm, A. Wolff u. H. Kudszus, B. **69**, 2779 (1936).
[11]) Dissertation A. Wolff, Danzig 1937.

Andererseits kann man das 2,4-Dibrom-cholestanon (III) in das Chinoxalin des Cholestandions-2,3 (V) überführen[12]).

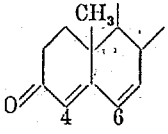
Weiterhin lagern sich 2,2-Dibrom-steroid-ketone (VI) zu 2,4-Dibromiden (III) um, und bei der HBr-Abspaltung aus den 2,4-Dibromiden erhält man neben $\Delta^{1,4}$-Dienen (VII) auch $\Delta^{4,6}$-Diene (VIII)[13]).



VI



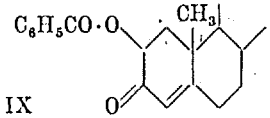
VII



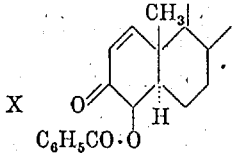
VIII

Da die Konstitution des Dibrom-koprostanons nach den vorliegenden Ergebnissen noch nicht völlig gesichert schien, bzw. da — in Analogie zur Cholestanon-Bromierung — unter bestimmten Bedingungen primär ein faßbares 2,4-Dibromid entstehen könnte, das ein für Aromatisierungsversuche geeignetes Ausgangsmaterial abgeben würde, haben wir die Bromierung des Koprostanons noch einmal untersucht.

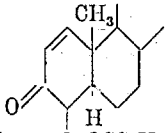
Wir haben hierfür die bereits bewährte Methode des Umsatzes mit Kaliumbenzoat in Butanol-Toluol gewählt. Im Falle des 2,4-Dibromcholestanons entstehen hierbei zwei isomere, einfach ungesättigte Monobenzoate (IX und X), die sich durch Verseifung in o-Diketone überführen lassen (V und IV).



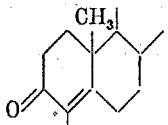
IX



X



XI



XII

Sollte nun das Dibrom-koprostanon ein 2,4-Dibromid sein (II), so könnte man die beiden isomeren Monobenzoate IX und XI erwarten.

Von diesen theoretisch möglichen Monobenzoaten ist IX strukturell identisch mit dem aus 2,4-Dibrom-cholestanon gebildeten Monobenzoat IX vom Schmp. 137—138°, während XI am C_5 isomer mit X ist.

[12]) H. H. Inhoffen, B. **70**, 1695 (1937).
[13]) Zusammenfassung: H. H. Inhoffen, Ang. Chem. **59**, 207 (1947).

Für den Fall, daß doch das 4,4-Dibromid des Koprostanons (I) vorliegt, sollte lediglich die Verbindung XII zu erwarten sein.

Beim Umsatz des Dibrom-koprostanons mit Kaliumbenzoat wurden nun in der Tat 2 isomere, gut kristallisierende Monobenzoate gewonnen. Keines der beiden neuen Monobenzoate war indessen mit der Verbindung IX vom Schmp. 137—138° identisch. Wir sehen hierin ein weiteres Argument für die bisherige Annahme, daß im Dibrom-koprostanon eine 4,4-Anordnung der Halogen-Atome vorliegt.

Ein Rest von Unsicherheit bleibt jedoch immer noch durch das Vorhandensein des zweiten Monobenzoates und insbesondere durch dessen Verseifungsprodukt. Während das in der Hauptmenge erhaltene, bei 162° schmelzende Monobenzoat bei der alkalischen Verseifung in glatter Reaktion das Cholestandion-3,4 (IV) lieferte, wonach man diesem Monobenzoat nahezu mit Sicherheit die Konstitution XII zuerteilen kann, ergab das isomere, bei 119° schmelzende Monobenzoat unter den gleichen Bedingungen ein bisher unbekanntes Diketon vom Schmp. 116—117°. Das in Fig. 6 wiedergegebene Spektrum zeigt ein Maximum bei 270 mμ; somit dürfte diese Verbindung mit großer Wahrscheinlichkeit ein o-Diketon sein. Die Stellung der Ketogruppen im Ringsystem und die Frage, ob es sich um ein Koprostan- oder Cholestan-Derivat handelt, konnte wegen der geringen zur Verfügung stehenden Substanzmengen bislang nicht geklärt werden. Gegen die Annahme, daß es sich um das ebenfalls noch unbekannte Koprostandion-3,4 handeln könnte, spricht zunächst schon die alkalische Behandlung bei der Verseifung und ferner der vorläufige Befund, daß es im Vorversuch nicht gelungen ist, eine nachträgliche Isomerisierung zum sterisch bevorzugten Cholestandion-3,4 zu bewerkstelligen. Auch das Auftreten von isolierbaren und definierten Enolformen wurde beim Cholestandion-3,4 bisher in keinem Falle beobachtet und kann deshalb gleichfalls nicht zur Deutung der Konstitution des neuen o-Diketons vom Schmp. 116—117° herangezogen werden.

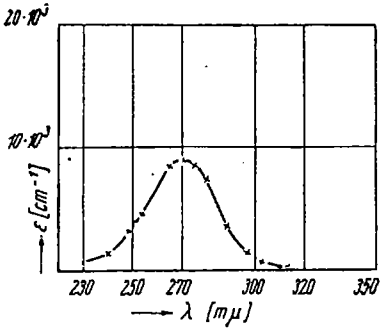


Fig. 6 o-Diketon Schmp. 116—117°

Versuche

Dibrom-koprostanon (I)

Im Verlauf mehrerer Ansätze zeigte es sich, daß die Bromierung nur unter Lichteinwirkung schnell verläuft und ein gut kristallines Produkt liefert. Dabei ist Sonnenlicht am günstigsten, aber auch Belichtung mit einer 500-Watt-Lampe gibt brauch-

bare Resultate. Schließlich wurde festgestellt, daß ein Zusatz von Tetrachlorkohlenstoff die Reaktion begünstigt.

Folgende Darstellung wurde als am geeignetsten gefunden: 10 g Koprostanon wurden in 20 ccm CCl_4 gelöst und dann 70 ccm Eisessig zugesetzt. Nach Zugabe von wenigen Tropfen HBr-Eisessig wurden 8,5 g Brom in etwa 100 ccm Eisessig langsam zugefügt. Nach Verschwinden der Bromfarbe beginnt fast umgehend die Abscheidung des kristallinen Dibromides. Ausbeute 12 g, Schmp. 131°. Nach Umkristallisieren aus Aceton-Alkohol ist der Schmp. 134—135°.

Monobenzoate. 13,2 g Koprostanon-dibromid wurden mit 13,2 g Kaliumbenzoat in 25 ccm Toluol und 150 ccm Butanol 3 Stunden auf 130° erhitzt. Nach etwa 30 Minuten begann die Ausscheidung des Kaliumbromids. Nach dem Erkalten wurde der Niederschlag abfiltriert und gut mit Äther gewaschen. Das Filtrat wurde in Äther aufgenommen und die freie Benzoesäure erschöpfend mit Kaliumbikarbonat ausgewaschen. Nach weitgehendem Konzentrieren der Lösung i. V. trat Kristallisation ein. Ausbeute 3,74 g, Schmp. 128°.

Zur Trennung der beiden Isomeren wurde in 4 ccm Chloroform gelöst und mit 5 ccm Alkohol versetzt. Bereits nach wenigen Minuten begann die Ausscheidung langer weißer Nadeln vom Schmp. 152°. Diese wurden in 2 ccm Chloroform gelöst und mit 2,5 ccm Alkohol versetzt und in der gleichen Weise mehrfach getrennt. Wiederholtes Umkristallisieren aus Chloroform-Alkohol ergab einen konstanten Schmp. von 162°. Die gleiche fraktionierte Kristallisation der gesamten Mutterlaugen ergab insgesamt 2,8 g des *hochschmelzenden Monobenzoates* (*XII*).

$C_{34}H_{48}O_3$ Ber. C 80,89 H 9,59
Gef. „ 80,71 „ 9,59.

Die Mutterlaugen des hochschmelzenden Benzoats wurden vereinigt und das Chloroform i. V. abdestilliert. Das Kristallisat zeigte einen Schmp. von 126—128°. In wenig Chloroform gelöst und mit Alkohol versetzt kristallisierten beim Stehenlassen nebeneinander lange Nadeln und derbe Prismen. Im konzentrierten Filtrat dieser Kristallisation lagen nur noch derbe Prismen vor. Der Schmp. war konstant 119°. Auch hier wurden an den Mutterlaugen die Trennungen wiederholt. Insgesamt wurden 0,4 g Monobenzoat vom Schmp. 119° erhalten.

$C_{34}H_{48}O_3$ Ber. C 80,89 H 9,59
Gef. „ 81,00 „ 9,74.

Verseifung des Monobenzoats Schmp. 162°

0,5 g Monobenzoat Schmp. 162° wurden in 3,2 ccm Benzol gelöst und mit einer Lösung von 0,5 g KOH in 6 ccm Alkohol versetzt; die Lösung blieb dann 15 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Es hatte sich reichlich Kaliumbenzoat ausgeschieden. Die mit Wasser versetzte Lösung wurde dann dreimal ausgeäthert und die Ätherlösung mit verd. Salzsäure, verd. Sodalösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde der Äther abdestilliert und der Rückstand mit Alkohol angerieben. Ausbeute 0,12 g, Schmp. 143°. Nach zweimaligem Umkristal-

lisieren aus Aceton-Alkohol blieb der Schmp. konstant 147°. Der Mischschmelzpunkt mit Cholestandion-3,4 gab keine Depression.

$C_{27}H_{44}O_2$ Ber. C 80,90 H 11,08
Gef. ,, 81,00 ,, 10,91.

Verseifung des Monobenzoats Schmp. 119°

Zur Verseifung wurden 0,5 g des Monobenzoates Schmp. 119° in 3,2 ccm Benzol gelöst und mit 0,5 g KOH in 6 ccm Alkohol versetzt; die Lösung blieb 15 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Die ausgeschiedene Menge an Kaliumbenzoat war wesentlich geringer als bei der Verseifung des hochschmelzenden Monobenzoates. Die Lösung wurde mit Wasser versetzt, dreimal ausgeäthert und die Ätherlösung mit verd. Salzsäure, verd. Sodalösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers wurde das zurückbleibende Öl mit Alkohol angerieben. Es wurden 20 mg kugeliger Kristalle erhalten, Schmp. 115°. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Aceton-Alkohol war die Kristallform die gleiche, der Schmp. war konstant 116—117°. Ausbeute 15 mg.

$C_{27}H_{44}O_2$ Ber. C 80,90 H 11,08
Gef. ,, 81,00 ,, 11,02.

Zur Darstellung von Glucosiden aus Acetobromglucose[1])

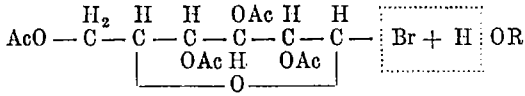
Von *Burckhardt Helferich* und *Karl-Friedrich Wedemeyer*

(Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn)

Mit 2 Figuren im Text

[Eingegangen am 17. September 1948]

Seit Jahrzehnten ist die wichtigste Methode zur Darstellung von Glucosiden die Kondensation von Acetobromglucose mit dem gewünschten Aglucon:



Als Kondensationsmittel und um den entstehenden Bromwasserstoff zu binden wird meist Silber-oxyd oder -carbonat zugesetzt, manchmal auch tertiäre Basen oder auch andere Verbindungen. Besonders erfolgreich war der Zusatz von Quecksilbersalzen, besonders von Acetat durch Zemplen[2]).

Vieles deutet darauf hin, daß es sich bei dieser Reaktion nicht einfach um die Bindung des sowieso entstehenden Bromwasserstoffs handelt, sondern daß sie komplizierter verläuft.

---

[1]) Der wesentliche Inhalt der Arbeit wurde am 2. Sept. 1948 auf der Tagung der Ges. Deutsch. Chemiker in Hannover vorgetragen.

[2]) G. Zemplen u. Mitarb., B. **62**, 990 (1929); B. **63**, 368 u. 2720 (1930); B. **64**, 744, 1545, 1852 u. 2458 (1931).

Die vorliegende Arbeit wurde in Angriff genommen, um das Silberoxyd durch leichter beschaffbare Mittel zu ersetzen, um die Ausbeute zu verbessern und besonders um den Reaktions-Chemismus näher aufzuklären.

Die meisten der folgenden Versuche sind an dem einfachsten Beispiel, Acetobromglucose in Methanol, durchgeführt worden. Gelegentlich wurden auch indifferente Lösungsmittel und auch andere Alkohole verwendet. Die präparativ wichtigsten Versuche sind am Schluß der Arbeit genauer wiedergegeben. Die nur in den Tabellen erwähnten Versuche sind auf analoge Weise durchgeführt worden.

Zunächst konnte festgestellt werden, daß die Oxyde der Elemente der zweiten Nebengruppe sich wie Silberoxyd als Kondensationsmittel verwenden lassen (Tab. 1).

Tab. 1. *Tetra-acetyl-methyl-β-d-glucosid*

Kondensationsmittel: Oxyde der 2. Nebengruppe

Nr.	Katalysator	Menge i. Äquiv.	Vers.-Dauer	Ausbeute i. % d. Th.	$[\alpha]_D$ des Rohprod.	Schmp.	Br-Gehalt	CH_3OH i. Äquiv.
1	ZnO	0,94	2 h	16	− 15,9°	100°	0	50
2	ZnO	2,74	2 h	37	− 18,5°	103°	0	50
3	ZnO	3,86	4 h	0	+ 186°	83°	+	80
4	CdO	3,94	4 h	34	− 17,6°	102°	0	80
5	HgO	3,94	4 h	31	− 18°	100°	0	80

Näher untersucht wurde das Zinkoxyd (Tab. 1—3). Die höchste Ausbeute, 37 % d. Th. (Versuch 2) entspricht vielleicht noch nicht den optimalen Bedingungen. Aber es läßt sich aus den Versuchen 1—3 schon eine sehr merkwürdige — von Zemplen auch beim Quecksilberacetat gemachte — Beobachtung entnehmen: Die Geschwindigkeit der Reaktion und die Ausbeute sind sehr stark von der Menge des angewandten ZnO abhängig, trotzdem dieses jedenfalls zum größten Teil nicht in Lösung geht. Ein Zuviel an ZnO setzt die Geschwindigkeit und die Ausbeute stark herab. Während 2,74 Äquivalente eine recht gute Ausbeute in 2 Stunden ergeben, ist selbst nach 4 Stunden mit 3,86 Äquivalenten so gut wie kein Umsatz zu erzielen. Auch bei anderen Kondensationsmitteln und unter anderen Bedingungen wurde die Feststellung gemacht (s. u.), daß ein Optimum der Menge des Kondensationsmittels besteht, das in jedem Fall empirisch festzustellen ist.

Daß auch andere primäre Alkohole mit ZnO recht gute Ausbeuten ergeben, geht aus der Tab. 2 hervor.

Tab. 2

Nr.	ZnO i. Äquiv.	Dauer	Aglucon	Aglucon i. Äquiv.	Ausbeute (roh)	Schmp.	$[\alpha]_D$
6	4,04	3h	Äthylencyan-hydrin	41	41	116°	—
7	7,07	3h	Äthylencyan-hydrin	36	0	84°	+192,3°
8	1,6	46h	Benzylalkohol	28	76	97,5°	— 54,1°

Auch bei Verwendung von weniger Aglucon und Anwendung eines Lösungsmittels geht die Kondensation mit ZnO. Doch ist das Lösungsmittel dabei sehr entscheidend (Tab. 3). In den polaren Lösungsmitteln Äther oder Chloroform geht sie (mit Benzylalkohol) nur sehr langsam oder garnicht, während Benzol eine sehr gute Ausbeute ergibt und sogar mit Phenol die Kondensation ermöglicht (Unterschied von Ag_2O). Auch bei diesen Versuchen spielt die Menge des Kondensationsmittels eine entscheidende Rolle. Ein Zuviel davon (Versuch 15) verhindert die Reaktion.

Tab. 3. ZnO als Kondensationsmittel unter Verwendung von Lösungsmitteln.

Nr.	ZnO	Aglucon	Aglucon (ccm)	Lösungs-Mittel	ccm Lösungs-Mittel	Dauer	Ausbeute in %	$[\alpha]_D$
				Mit Benzylalkohol als Aglucon				
9	5,51	11,7	1,47	Äther	4	70h	0	—
10	1,20	12,0	1,50	,,	4	70h	0	—
11	4,89	11,7	1,47	$CHCl_3$	4	70h	0	—
12	1,16	12,2	1,54	,,	4	67h	4	— 51,3°
13	5,12	11,7	1,47	Benzol	4	84h	72	— 53,5°
				Mit Phenol als Aglucon				
14	9,60	8,7	—	Benzol	3	6h	16	— 14,4°
15	11,53	49	—	,,	4	6h	0	+186°

An Stelle von ZnO kann auch *Zinkacetat* verwandt werden (Tab. 4 u. 5).

Tab. 4. *Tetra-acetylmethyl-β-d-glucosid*
Kondensation mit Zinkacetat.

Nr.	$Zn(OCOCH_3)_2$	Kristall-wasser	CH_3OH (i. Äquiv.)	Dauer	Ausbeute % d. Th.	Schmp.	$[\alpha]_D$
16	1,30	0	100	29h	58	100°	—13,8°
17	1,13	2 H_2O	100	25h	75	103°	—17,8°
18	4,93	2 H_2O	120	44h	39	101°	—15,4°

Es entsteht dabei nicht etwa Penta-acetyl-glucose. Ja, sogar der Gehalt an 2 Mol Kristallwasser ist nicht hinderlich sondern verbessert die Ausbeute erheblich, bei der offenbar genügend festen Bindung des Kristallwassers und bei dem großen Überschuß an Methanol.

Da das Zinkacetat, besonders das wasserhaltige, in Methanol genügend löslich ist, konnten die Versuche polarimetrisch verfolgt werden (Fig. 1). Die Drehung sinkt ab und nähert sich dann einem einigermaßen konstanten Wert. Es ist dies allerdings nicht gleichbedeutend damit, daß in allen Fällen ein einheitliches Produkt entsteht. Denn die Entacetylierung mit der in dem sauren Milieu zu rechnen ist und andere Nebenreaktionen — scheinen die Enddrehung nicht wesentlich zu beeinflussen.

Auch bei Anwendung von Lösungsmitteln läßt sich wasserhaltiges Zinkacetat zur Kondensation verwenden. Das dabei zunächst nicht gelöste Salz geht während der Reaktion in Lösung (Tab. 5).

Tab. 5.

Nr.	$Zn(Ac)_2 \cdot 2\,H_2O$	CH_3OH	ccm	Lösungs-Mittel	ccm	Dauer	Ausbeute % d. Th.	$[\alpha]_D$
19	1,15	40	2	$CHCl_3$	4	190h	49	−17,5
20	1,15	40	2	Äther	3	190h	43	−15,7

Bemerkenswert ist die erhebliche Erhöhung der Reaktionsdauer, jedenfalls in den beiden angewandten (polaren) Lösungsmitteln.

Besonders interessant verliefen die Versuche mit Quecksilbersalzen. Auch Zemplen[2]) hat diese (vorwiegend Quecksilberacetat) verwandt, allerdings fast nur bei höherer Temperatur, stets bei Gegenwart von Lösungsmittel (Benzol). Er hat dabei die merkwürdige Abhängigkeit des Reaktionsproduktes — ob α oder β — von der Menge des Aglucons festgestellt, auch ein Zeichen dafür, daß die Reaktion über Zwischenprodukte verläuft.

Unsere Versuche mit $Hg(CN)_2$ gibt die folgende Tab. 6 wieder.

Tab. 6. *Tetra-acetylmethyl-β-d-glucosid* $Hg(CN)_2$ als Kondensationsmittel.

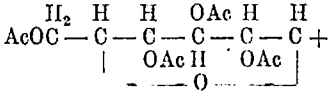
Nr.	$Hg(CN)_2$	CH_3OH	Dauer (Min.)	Ausbeute % d. Th.	Schmp.	$[\alpha]_D$
21	0,92	50	40	89	103°	−18,1
22	0,92	50	30	64	101°	−20,2
23	0,91	50	100	12	104°	−18,7
24	0,89	50	150	0	102°[3])	—
25	1,84	50	80	83	100°	−13,9
26	7,85	100	60	60	103°	−18,6

[3]) Nach der Reacetylierung Ausbeute: 80% d. Th.

Bei der leichten Löslichkeit des $Hg(CN)_2$ in Methanol konnte auch diese Reaktion polarimetrisch verfolgt werden (Vers. 21, s. Fig. 2).

Wiederum ist die Ausbeute von der Menge des $Hg(CN)_2$ stark abhängig, ebenso von der Zeitdauer. Eine Erhöhung des Kondensationsmittels über ein Äquivalent hinaus, ebenso eine Erhöhung der Zeitdauer der Einwirkung über die sehr kurze optimale Zeit (von 40 Min. bei Versuch 21) ergibt eine geringere Ausbeute (Versuch 22—26). Dies ist z. T. bedingt dadurch, daß mit der Glucosidbildung, wenn auch langsamer, eine Entacetylierung einhergeht. Durch Reacetylieren (Versuch 24) wird noch eine recht gute Ausbeute festgestellt. Aber außerdem gehen auch andere Reaktionen nebenher, die zu reduzierenden Produkten führen und noch nicht näher untersucht sind.

Bei der Kondensation wird auch in diesem Fall HBr abgespalten und durch das $Hg(CN)_2$ aufgefangen. Das Reaktionsgemisch riecht zum Schluß stark nach Blausäure und reagiert sauer. Es entsteht so $HgBr_2$, das selbst HBr zu stärker sauren Komplexen bindet und außerdem, ebenso wie das $Hg(CN)_2$ saure Komplexe mit dem Methanol bildet [im Sinne von Meerwein[4])]. Aber auch die Acetobromglucose wird sich an dieser Komplexbildung mit den Hg-Salzen beteiligen. Jedenfalls kann man mit dadurch die Abhängigkeit des Reaktionsverlaufs von der Menge des Kondensationsmittels bei Verwendung von Quecksilbersalzen sowohl wie bei den zuerst angegebenen Versuchen mit Zinksalzen zu erklären versuchen. Bei der Entstehung der Glucosidbindung wird ein Tetra-acetyl-glucosyl-kation:



wenigstens als Krypto-ion eine wesentliche Rolle spielen.

Es sprechen viele Befunde auch sonst bei der Bildung und Spaltung von Glucosiden — nicht nur von acetylierten — dafür, daß ein solches Glucosylkation im Reaktionsgemisch auftritt. Auch bei der fermentativen Bildung und Spaltung von Glucosiden wird dies der Fall sein. Damit ist die vorliegende Reaktion, die offenbar auch über Komplexverbindungen der Glucose mit den Kondensationsmitteln — im homogenen wie im heterogenen Milieu — verläuft, in eine gewisse Beziehung zu den fermentativen Bildungen und Spaltungen der Glykoside gesetzt. Es sei in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, daß Zink ein lebensnotwendiges Element ist, also in den Carbohydrasen, vielleicht auch in anderen hydrolysierenden Fermenten, einen wesentlichen Bestandteil ausmachen kann.

[4]) Meerwein, A. **453**, 33 (1923); A. **455**, 227 (1927).

Der Verlauf der Kurve bei der Kondensation mit $Hg(CN)_2$ (Fig. 2) spricht dafür, daß eine sich zunächst erst bei der Reaktion bildende Substanz besonders beschleunigend wirkt. Es lag nahe, dabei an $HgBr_2$ und die mit ihm entstehenden Komplexe (s. o.) zu denken. Tatsächlich erhöht der Zusatz von $HgBr_2$ zu dem Reaktionsgemisch die Geschwindigkeit der Umsetzungen wesentlich (Fig. 2 und Tab. 7).

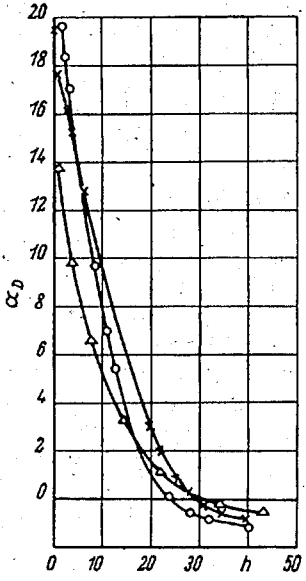


Fig. 1
$Zn(OOCCH_3)_2$
× wasserfrei (Vers 16)
○ 2 H_2O (Vers. 17)
△ viel $Zn(OOCCH_3)_2 \cdot 2\ H_2O$ (Vers. 18)

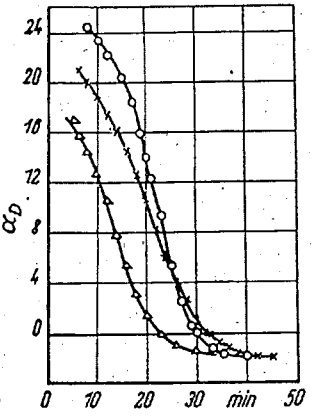


Fig. 2
$Hg(CN)_2$
○ < 1 Äquivalent (Vers. 21)
× > 1 Äquivalent (Vers. 25)
△ + $^1/_{20}$ $HgBr_2$ (Vers. 27)

Tab. 7. $Hg(CN)_2$ und $HgBr_2$ als Kondensationsmittel.

Nr.	$Hg(CN)_2$	$HgBr_2$ (i. Äquiv.)	CH_3OH	Dauer (Min.)	Ausbeute % d. Th.	Schmp.
27	0,99	0,045	50	33	75	103°
28	0,97	0,98	100	7	77[5])	98°
29	0,00	0,99	50	95	0[6])	—

Schon ein Zusatz von 1/20 Äquiv. $HgBr_2$ setzt die Reaktionsdauer herunter (Vers. 27 im Vergleich zu Vers. 21). Bei Zusatz von einem Äquiv. $HgBr_2$ (Vers. 28) verläuft die Reaktion so schnell, daß sie polarimetrisch nicht mehr wirklich verfolgt werden konnte. Doch geht sie schon gleichzeitig merklich auch in anderen Richtungen (Entacetylierung u. a., s. o.). Bei Verwendung von $HgBr_2$ allein, ohne $Hg(CN)_2$ (als Puffer ?) tritt kaum noch Glucosidbildung auf (Vers. 29). Die Reaktion ist, besonders am Schluß, noch stärker sauer als bei den anderen Versuchen.

[5]) red. ganz schwach.
[6]) Das Endprodukt reduzierte stark, gab aber nach Reacetylierung nur ganz wenig Tetraacetyl-Verbindung.

Schließlich konnte festgestellt werden, daß auch bei Zinkacetat als Kondensationsmittel der Zusatz von $ZnCl_2$ und von $HgBr_2$ die Reaktionsdauer herabsetzt, allerdings auch die Ausbeute (durch Entacetylierung und anderes) vermindert.

Als Ergebnis der Arbeit kann zusammengefaßt werden: Bei der Kondensation von Acetobromglucose mit Alkoholen zu Acetyl-glucosiden können statt Silberverbindungen vorteilhaft jedenfalls in manchen Fällen, ZnO und andere Zinkverbindungen verwandt werden. Besonders wirksam sind $Hg(CN)_2$ und eventuell gleichzeitige Verwendung von $HgBr_2$. Die Ausbeute kann auf rund 90 % erhöht, die Reaktionsdauer auf wenige Minuten herabgedrückt werden.

Die Ergebnisse wird man auf andere Acetohalogenzucker übertragen können. Die Arbeit wird in dieser und in anderen Richtungen fortgesetzt.

Beschreibung einiger präparativ wichtiger Versuche

Tetra-acetyl-methyl-β-d-glucosid

Versuch 17, Tab. 4. Eine Lösung von 0,1519 g $Zn(Ac)_2 \cdot 2\,H_2O$ (1,13 Äquiv.) in 5 ccm abs. Methanol (100 Äquiv.) wurde mit 0,5 g Acetobromglucose (1 Mol.) versetzt. Die Drehungsänderung der Lösung wurde polarimetrisch verfolgt. Wenn, nach 25 Stunden bei Zimmertemperatur nahezu Konstanz der Drehung eingetreten war (Fig. 1), wurde das Gemisch in 20 ccm Eiswasser eingerührt, der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit 5 ccm Eiswasser ausgewaschen und getrocknet. Ausbeute: 0,3293 g, das sind 75% d. Th., Schmp. 103°, $[\alpha]_D^{13} = -17{,}8°$ ($CHCl_3$).

Versuch 21, Tab. 6. 0,5 g Acetobromglucose (1 Mol.) wurden in einer Lösung von 0,1419 g $Hg(CN)_2$ (= 0,92 Äquiv.) in 2,5 abs. Methanol (50 Äquiv.) durch Umschütteln aufgelöst. Wenn die Drehung der Lösung nach etwa 40 Min. annähernd konstant geworden ist (Fig. 2), wurde in 20 ccm Eiswasser eingerührt, der Niederschlag abgesaugt, mit 5 ccm Eiswasser ausgewaschen und getrocknet. Ausbeute 0,3894 g, das sind 89% d. Th., Schmp. 103°, $[\alpha]_D^{21} = -18{,}1°$ ($CHCl_3$).

Versuch 28, Tab. 7. In einer Lösung von 0,1497 g $Hg(CN)_2$ (0,97 Äquiv.) und 0,2138 g $HgBr_2$ (0,98 Äquiv.) in 5 ccm Methanol (100 Mol.) wurden 0,5024 g Acetobromglucose (1 Mol.) gelöst, nach 7 Min. (bei Zimmertemperatur) wurde die Lösung in 20 ccm Eiswasser eingerührt und der Niederschlag mit wenig Eiswasser nachgewaschen und getrocknet. Er enthielt kein Brom mehr und reduzierte Fehlingsche Lösung nur ganz schwach. Ausbeute 0,3411 g, das sind 77% d. Th., Schmp. 98°, $[\alpha]_D^{18} = -15{,}63°$ ($CHCl_3$).

Tetra-acetyl-benzyl-β-d-glucosid

Versuch 8, Tab. 2. 0,390 g Acetobromglucose (1 Mol.) in 2,8652 g Benzylalkohol (28 Mol.) wurden mit 0,0582 g ZnO (1,6 Äquiv.) 46 Stunden lang bei Zimmertemperatur geschüttelt. Nach Filtration durch ein mit Kohle gedichtetes Filter wurde das Filtrat durch Wasserdampfdestillation vom Benzylalkohol möglichst befreit, der Rückstand mit Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroform-Lösung mit $CaCl_2$ kurz getrocknet, zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus 3 ccm 50proz. Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 0,3177 g, das sind 76% d. Th., Schmp. 97,5°, $[\alpha]_D^{12} = -54{,}1°$ (in Chloroform).

Versuch 13, Tab. 3. Eine Lösung von 0,5 g Acetobromglucose (1 Mol.) und 1,5413 g Benzylalkohol (11,7 Mol.) in 4 ccm abs. Benzol wurde mit 0,2536 g ZnO (5,12 Äquiv.) 84 Stunden lang bei Zimmertemperatur geschüttelt. Aufarbeitung wie im vorstehenden Versuch. Ausbeute 0,3842 g, das sind 72% d. Th., Schmp. 96°, $[\alpha]_D^{17} = -53{,}5°$ ($CHCl_3$).

Vergleichende Untersuchung des Fichten- und Buchen-Lignins

von *Karl Freudenberg* und *Gustav Dietrich*

(Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg)

[Eingelaufen am 25. September 1948]

Lignin wird bei der Abtrennung von den begleitenden Kohlehydraten verändert. In welchem Umfange dies geschieht, ist schwer zu ermessen und hängt vom Trennungsverfahren ab. Man muß daher die verschiedenen Ligninpräparate untersuchen, wie sie anfallen, man muß sie vergleichen und versuchen, von ihnen auf den Zustand des Lignins im Holze zu schließen. Durch Vergleich von Präparaten aus verschiedenen Holzarten werden weitere Einblicke gewonnen.

Die vorliegende Untersuchung ist am Lignin der europäischen Fichte (picea excelsa) und Buche (Fagus silvatica) ausgeführt. Verwendet wurde Cuproxam-lignin.

Cuproxam-lignin enthält ungefähr 0,8% Asche. Rechnet man diese ab, so werden erhalten:

Fichte	C 64,10%	H 5,80%	OCH_3 15,06%	Glucosan 2,2%
Buche	„ 60,61 „	„ 5,87 „	„ 21,91 „	„ 3,9.

Das anhaftende Glucosan besteht aus Cellulose-Bruchstücken, denn nach der Methylierung und Hydrolyse wird ausschließlich 2, 3, 6-Trimethylglucose erhalten[1]). Umgerechnet auf glucosanfreies Material ergibt Cuproxam-lignin der

Fichte	C 64,54%	H 5,80%	OCH_3 15,40%
Buche	„ 61,27 „	„ 5,86 „	„ 22,80 „.

Beide Präparate enthalten 0,6% Stickstoff (Kjeldahl). Dieser Betrag wird im folgenden nicht berücksichtigt. Das bedeutet, daß er als Sauerstoff gerechnet wird.

Der Gehalt an C-Methyl wird durch Oxydation mit Chromsäure bestimmt, wobei Essigsäure entsteht. Nach neueren Versuchen liefert das Fichten- und Buchenlignin nur 0,7% Acetyl (CH_3CO)[2]).

Die Hydroxylgruppen werden nach Verley und Bölsing mit Pyridin und Essigsäureanhydrid bestimmt. Die maximale Acetylierung wird bei 40° nach 24 Stunden erreicht. Bei längerem Stehen der Mischung oder bei höherer Temperatur wird aus dem Ligninacetat

[1]) K. Freudenberg, Svensk Kem. Tidskr. **55**, 201 (1943).

[2]) Mikro-C-Methylbestimmung nach E. Wiesenberger, Mikrochemie **30**, 241 (1943) und **33**, 51 (1947). Die früher angegebenen Werte (B. **66**, 262 [1933] und **71**, 1821 [1938]) sind irrtümlich. Bei größeren Einwaagen muß die Konzentration der Chromsäure erhöht werden.

Essigsäure abgespalten. Fichtenlignin enthält 9,8%, Buchenlignin 11,5% Hydroxyl. Berücksichtigt man das Glucosan ($C_6H_{10}O_5$ mit 3 Hydroxylen), so bleiben bei Fichtenlignin 9,3% OH, bei Buchenlignin 10,7 % OH.

Durch die Methylierung des Buchenlignins werden Präparate mit 38—39% Methoxyl erhalten. Der Zuwachs an Methoxyl besagt, daß 10,7 — 11,4% OH des ursprünglichen glucosanhaltigen Materials in OCH_3 verwandelt sind. Die acetylierbaren Hydroxyle des Buchenlignins werden also fast völlig methyliert. Dementsprechend läßt sich im Methylderivat nach Verley und Bölsing nur 0,2% Hydroxyl nachweisen. Der Gehalt an freiem Carbonyl-Sauerstoff im Buchenlignin dürfte etwa 0,6% betragen und 1% nicht übersteigen (Einzelheiten im Abschnitt: Versuche).

Für die Kennzeichnung der Hydroxyle wurden besondere Versuche angestellt.

In Serienversuchen wurde ermittelt, daß der maximale Schwefelgehalt nach der Umsetzung mit p-Toluolsulfochlorid beträgt bei

Cuproxam-Fichten-lignin 9,4 %
„ -Buchen-lignin 8,75%.

Diese Zahlen bedeuten, daß im Fichtenlignin 9,1% OH (von 9,8%) und im Buchenlignin 8,0% OH (von 11,5%) umgesetzt sind. Im Fichtentosyllignin sind noch 0,4% OH acetylierbar, das sind 0,7% OH des ursprünglichen Lignins. 9,1 + 0,7 ergeben 9,8; somit ist das gesamte Hydroxyl teils tosylierbar, teils acetylierbar.

Im Buchen-tosyl-lignin sind noch 1,5% Hydroxyl acetylierbar, das sind 2,6% des ursprünglichen Lignins. 8,0 + 2,6 ergeben 10,6, während ursprünglich 11,5% OH vorhanden sind. Demnach sind hier 0,9% Hydroxyl nicht erfaßt oder bei der Tosylierung entfernt worden.

Die Umrechnung auf glucosanfreies Material ist hier nicht sicher, weil unbekannt ist, in welchem Umfang der Glucosananteil tosyliert wird. Wenn angenommen wird, daß im Glucosan alle Hydroxyle tosyliert werden, so wären im glucosanfreien Fichtenlignin 8,6% OH, im Buchenlignin 7,0% OH tosylierbar und 0,7 bzw. 2,6% außerdem acetylierbar.

Bekanntlich werden in der Zuckergruppe primäre Tosylgruppen bei der Einwirkung von Natriumjodid in Aceton durch Jod ersetzt[3]). Am Tosyl-cuproxamlignin der Fichte und Buche wird gleichfalls ein Teil der Tosylgruppen gegen Jod ausgetauscht. Die Reaktion verläuft erst rasch, dann sehr langsam. Wenn angenommen wird, daß in der ersten Phase nur primäre Gruppen umgesetzt werden, erhält man einen Mindestwert für primäres Hydroxyl. Hier läßt sich der Glucosananteil berücksichtigen, der auf ein $C_6H_{10}O_5$ ein primäres Hydroxyl enthält.

[3]) K. Freudenberg u. K. Raschig, B. 60, 1633 (1927); J. W. H. Oldham u. J. K. Rutherford, J. Am. Chem. Soc. 54, 366 (1932).

Zieht man dieses ab, so ergibt sich im Cuproxam-Fichtenlignin 3,1% OH, im Cuproxam-Buchenlignin 2,8% OH, die primären Carbinolen angehören.

Glucosanfreies Cuproxam-lignin der Fichte und Buche enthält 2,4 bzw. 1,5% phenolisches Hydroxyl[4]).

Modellversuche haben ergeben[4]), daß unter den am Lignin gewählten Bedingungen der Tosylierung reagieren: Phenolgruppen, primäre Carbinole und sekundäre Carbinole, sofern diese nicht in α-Stellung zum Phenyl stehen. α-Phenylcarbinole und tertiäre Carbinole werden auf diese Weise nicht tosyliert. Dagegen sind α-Phenylcarbinole unter den Bedingungen der Lignin-Methylierung und -Acetylierung methylierbar und acetylierbar. Tertiäre Carbinole konnten noch nicht tosyliert werden.

Ein Säurechlorid, das nach den weiter unten beschriebenen Modellversuchen in Pyridin nur auf phenolisches und primäres Carbinol anspricht, ist das Dithiokohlensäure-methylester-chlorid $Cl \cdot CS \cdot SCH_3$[5]). Es erfaßt im Cuproxam-Fichten- und Buchenlignin 6,4 bzw. 4,8% OH in Gestalt von Methyl-xanthogensäure-estern (glucosanfrei 6,3 bzw. 4,6% OH). Das restliche Hydroxyl kann sekundär oder tertiär sein.

Die mit dem Phenolsauerstoff veresterte Methylxanthogensäure ist stabil, während die am primären Sauerstoff haftende Gruppe schon bei niederer Temperatur die Zersetzung nach L. Tschugajeff[6]) in Methyl-merkaptan, Kohlenoxysulfid und Olefin zu erleiden scheint.

Daraus ergibt sich für die Hydroxylgruppen im glucosanfreien Lignin folgende Übersicht:

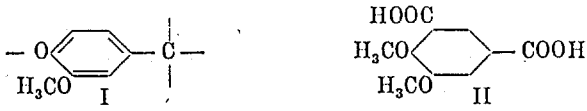
	Fichte %	Buche %
1. acetylierbares Hydroxyl	9,3	10,7
2. methylierbares Hydroxyl	8,5	10,2
3. tosylierbar	8,6	7,0
4. acetylierbar im Tosyllignin	0,7	2,6
5. durch Jod ersetzbar (primär)	3,1	2,8
6. Phenolisch	2,4	1,5
7. Methylxanthogenierbar (Phen. + prim.)	6,3	4,6
8. Sek. + tert. (1.-5.-6.)	3,8	6,4
9. davon tosylierbar (3.-5.-6.)	3,1	2,7
10. acetylierbar aber nicht tosylierbar (1—3)	0,7	3,7

Das unter 9. angeführte Hydroxyl ist sekundär, aber nicht einem Benzolkern benachbart. Das unter 10. verzeichnete Hydroxyl ist wohl vorwiegend sekundär, dem Phenyl benachbart; zum Teil vielleicht tertiär.

Von 29,66% Sauerstoff im Fichtenlignin entfallen auf das Methoxyl 7,95% und auf das acetylierbare Hydroxyl 8,75%. Der Rest von 13,0% ist nicht unmittelbar zu erfassen. Dennoch kann über

[4]) Unveröffentlichte Versuche von A. Götz.
[5]) F. Arndt, E. Milde u. G. Eckert, B. 56, 1984 (1923).
[6]) L. Tschugajeff, B. 32, 3232 (1899).

einen Teil dieses Sauerstoffs ausgesagt werden, daß er am Benzolkern haftet. Das Verhalten der Methoxylgruppe und die Bildung erheblicher Mengen von *Vanillin* berechtigen zu der Annahme, daß im Lignin die Anordnung *I* vorliegt. Demnach ist in Orthostellung



zum Methoxyl ebensoviel Sauerstoff (7,95%) anzunehmen wie im Methoxyl selbst. Davon sind 2,4% in Gestalt von Phenolhydroxylen erfaßt. Von dem Rest (5,55%) tritt ein kleiner Teil in Gestalt von *Isohemipinsäure II* in Erscheinung. Diese bildet sich nicht aus Lignin oder Methyllignin durch unmittelbare Oxydation, sondern erst nach Behandlung mit Alkali, schwefliger Säure (Ligninsulfonsäure[7]) oder anderen Aufschlußmitteln, worauf methyliert und oxydiert wird. Gleichzeitig treten bei dieser Behandlung erhebliche Mengen von *Veratrumsäure* auf, während die unmittelbare Oxydation von Lignin keine, von Methyllignin nur äußerst geringe Mengen von dieser Säure liefert. Der in der Isohemipinsäure und der zusätzlichen Veratrumsäure vorhandene, zum Carboxyl paraständige Sauerstoff muß im Lignin verätherт sein. Also darf angenommen werden, daß von den 13,0% analytisch nicht unmittelbar erfaßbarem Sauerstoff 5,55% als Phenoläther vorliegen. Danach bleibt ein Rest von 7,45% Sauerstoff, über den nur Vermutungen ausgesprochen werden können. In ihm könnten verborgener Carbonyl-Sauerstoff, Carboxyl- oder Lactonsauerstoff oder weiterer Äthersauerstoff vorliegen. Ferner könnten Hydroxylgruppen vorhanden sein, die weder durch Acetylierung noch Methylierung erfaßt werden. Schließlich ist es möglich, daß schon während der Acetylierung oder Methylierung des Cuproxam-lignins Wasser abgespalten wird und dadurch Verlust an Hydroxyl eintritt, wie dies bei der Tosylierung des Buchenlignins offenbar der Fall ist Die experimentelle Prüfung dieser Fragen ist in Arbeit.

Im Cuproxam-Buchenlignin sind von 32,87% Sauerstoff nach Abzug des Carbonylsauerstoffs (0,6%), des Methoxylsauerstoffs (11,75%) und Hydroxylsauerstoffs (10,10%) noch 10,42% nicht unmittelbar zu erfassen. In Analogie zum Fichtenlignin darf angenommen werden, daß ein Teil als Phenyläthersauerstoff vorliegt. Zur Beurteilung seiner Menge muß das Verhältnis der Guajacyl- zur Syringyl-Komponente

[7]) Ich habe hieraus gefolgert, daß bei der Sulfitreaktion ein Teil der Sulfogruppen durch Sprengung von Ätherbindungen eintritt. Das hat zu der irrtümlichen Meinung geführt, daß ich den von Br. Holmberg und Anderen wahrscheinlich gemachten Ersatz von α-Phenylcarbinolen durch die Sulfogruppe ablehne. Nach meiner auch früher vertretenen Ansicht gehen beide Reaktionen nebeneinander her. K. Freudenberg.

bekannt sein. Aus den Analysenzahlen ergibt sich ein molekulares Verhältnis von 1 : 1.15. Das würde einem Gewichtsverhältnis von Vanillin zu Syringaaldehyd = 1 : 1.4 entsprechen. Das Verhältnis 1 : 3, das R. H. J. Creighton, J. L. McCarty und H. Hibbert[8]) für nordamerikanische Laubhölzer angeben, trifft für unser Buchenlignin nicht zu. Bei Annahme von 1 : 1.15 befinden sich in 2.15 Benzolkernen 1 + 2.3 = 3.3 Methoxyle. Den 22,8% Methoxyl des Buchenlignins entsprechen danach 7,67% an Benzolkerne gebundener Sauerstoff. Davon ist 1,41% in freiem Phenolhydroxyl enthalten. Als Phenyläther-Sauerstoff dürfen somit 6,26% des nicht erfaßten Sauerstoffs angenommen werden. Weitere 4,16% bleiben unerklärt.
Die Ergebnisse sind im Folgenden zusammengefaßt:

	Fichte	Buche
Hydroxyl gesamt (auf C_9 bezogen)	1,01	1,30
primär	0,34	0,34
phenolisch	0,26	0,18
sekundär aber nicht Benzol benachbart	0,34	0,33
tertiär oder sek. α-Phenylcarbinol	0,08	0,45
Sauerstoff (nicht in OCH_3 und OH)	1,49	1,35
Phenyläther-Sauerstoff	0,64	0,81
unbekannt	0,85	0,54

Fichte (184,5): $C_9H_{6\cdot87}$ $O_{0\cdot85}$ $OCH_{3\,0\cdot92}$ $OH_{1\cdot01}$ Äther-$O_{0\cdot64}$
Buche (205,2): $C_9H_{6\cdot16}$ $O_{0\cdot54}$ $OCH_{3\,1\cdot52}$ $OH_{1\cdot30}$ Äther-$O_{0\cdot81}$ Carbonyl-$O_{0\cdot07}$

Ersetzt man Methoxyl und Hydroxyl durch H sowie den Äther- und Carbonyl-Sauerstoff durch 2 H, so wird erhalten für

Fichtenlignin $C_9H_{10\cdot08}O_{0\cdot85}$
Buchenlignin $C_9H_{10\cdot74}O_{0\cdot54}$

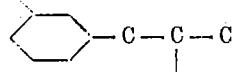
Buchenlignin ist reicher an Wasserstoff und ärmer an „unbekanntem Sauerstoff". Es ist reicher an Hydroxyl, und zwar beruht der Unterschied wahrscheinlich auf einem Mehrgehalt von etwa 0,2 sec. OH, das einem Phenyl benachbart ist.

Abgesehen von der Feststellung, daß in beiden Ligninarten jede 3. Einheit ein primäres Hydroxyl enthält[9]), ist überraschend der geringe Gehalt an sekundärem, zum Phenyl α-ständigem Carbinol. Entweder ist an dieser Stelle wenig Sauerstoff vorhanden, oder er ist veräthert (cyclisch und linear); auch könnte hier in irgend einer Form der nicht erfaßbare Sauerstoff stehen oder bei der Acylierung abgespalten sein. Die Frage wird untersucht.

Um zu den Stammkohlenwasserstoffen des Fichten- und Buchenlignins zu gelangen, muß man in den obigen Formeln den Sauerstoff

[8]) Am. Chem. Soc. 63, 3049 (1941).
[9]) K. Freudenberg, Das Papier 1, 209 (1948).

eliminieren. Wenn er Hydroxylsauerstoff ist, lauten die Kohlenwasserstoffe für Fichte $C_9H_{10,1}$ und für Buche $C_9H_{10,7}$. Liegt der Sauerstoff jedoch als Carbonyl- oder Äthersauerstoff vor, so sind an seine Stelle 2 H-Atome zu setzen. Dann lautet die Formel für Fichte und Buche $C_9H_{11,8}$. Ein kondensiertes System, etwa III, verlangt C_9H_{10}, Phenylpropan verlangt C_9H_{12}.



III.

Für das Cuproxam-Fichtenlignin ist ein kondensiertes System gut begründet, wenigstens für den größten Teil. Der Stammkörper des Fichtenlignins ist daher besser durch C_9H_{10} als durch C_9H_{12} ausgedrückt. Das bedeutet, daß der unbekannte Sauerstoff hauptsächlich Hydroxylsauerstoff ist. Im Buchenlignin ist die lineare Verätherung stärker vertreten als im Fichtenlignin. Das drückt sich in dem deutlich höheren Wasserstoffgehalt des Stammkohlenwasserstoffs $C_9H_{10,7}$ aus, in dem neben C_9H_{10} das Element C_9H_{12} reichlicher als im Fichtenlignin vorhanden ist. Auch dieser Betrachtung liegt die Vorstellung zu Grunde, daß der nicht erfaßte Sauerstoff Hydroxylen angehört.

Wäre dieser Sauerstoff ganz oder zum größeren Teil Carbonyl- oder Äthersauerstoff, so würde sich bei beiden Ligninarten der Stammkohlenwasserstoff der Formel C_9H_{12} nähern, die nur dann verständlich wäre, wenn die Bindungen von Einheit zu Einheit ausschließlich, wie etwa bei den Polysacchariden, durch Sauerstoff vermittelt wären.

Es gibt noch andere Hinweise für die Annahme, daß der nicht erfaßte Sauerstoff, teilweise wenigstens, Hydroxylen angehört[9a]). Sowohl beim Fichten[10]) — wie beim Buchen-Lignin wurden des öfteren Methyllignine erhalten, die bis zu 2% methyliertes Hydroxyl mehr enthielten, als die im Vorstehenden mitgeteilten Durchschnittswerte angeben. In einzelnen Fällen gingen die höheren Methoxylwerte bei weiterer Methylierung wieder zurück, offenbar durch Abspaltung von Methanol.

Wir glauben, daß die Ergebnisse dieser Untersuchung zum großen Teil auf das ursprüngliche Lignin im Holze übertragen werden können. Dieses mag reicher an Hydroxyl sein als die Cuproxamlignine und auch weniger hoch kondensiert. Aber die im Cuproxamlignin gefundenen Gruppierungen dürften im Wesentlichen auch im ursprünglichen Lignin des Holzes vorkommen. Bei solchen Überlegungen muß berücksichtigt werden, daß das Cuproxamlignin nur einen Teil, wenn auch den weitaus größten, des ursprünglichen Lignins repräsentiert. Es ist aber möglich, daß bei der Bereitung Anteile von etwas anderer Zu-

[9a]) Zusatz b. d. Korr.: Inzwischen hat A. Götz für einen Teil dieses Sauerstoffs bewiesen, daß er tertiärem Hydroxyl angehört.

[10]) H. Urban, Cellulosechemie 7, 73 (1926). K. Freudenberg u. F. Sohns, B. 66, 262 (1933). H. Hibbert u. F. Brauns, Canad. Journ. Res. (B) 13, 78 (1935).

sammensetzung, insbesondere höherem Gehalt an Phenolhydroxyl und geringerem Kondensationsgrad in den ammoniakalischen Lösungen verloren gehen.

Versuche

Bereitung des Cuproxam-lignins.

Die früheren Vorschriften[11]) wurden vereinfacht. 1 kg gemahlenes astfreies Holz (Siebweite 0,5 mm) wird 48 Stunden mit einem hälftigen Gemisch von Alkohol und Benzol ausgekocht oder im Soxhletapparat extrahiert. In einem Kolben von 20 l wird das lufttrockene Holzmehl unter Einleiten von Dampf 90 Min. (Anheizzeit nicht gerechnet) mit 12 l 0,2n-Schwefelsäure gekocht. Es wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, auf der Nutsche mit 2—3 l 25proz. Ammoniak 30 Minuten behandelt und abgesaugt. Es wird naß in einer Schliff-Flasche mit 16 l Kupferoxydammoniak-Lösung übergossen. Die Flasche soll bis zum Stöpsel gefüllt sein, damit die Luft ausgeschlossen wird. Das Kupferreagens wird aus 25proz. Ammoniak und Kupferspänen unter Kühlung mit Leitungswasser hergestellt. Die Luft wird vor Eintritt in die Mischung durch 2 Flaschen mit 25proz. Ammoniak geleitet.

Die Mischung bleibt 12 Stunden unter gelegentlichem Umschütteln bei 4—5° stehen. Jetzt wird zentrifugiert und die Behandlung mit Kupferlösung noch zweimal wiederholt. Danach wird in den Bechern mit Kupferlösung, viermal mit 25proz. Ammoniak, zweimal mit Wasser und einmal mit 1proz. Schwefelsäure aufgerührt und jedesmal zentrifugiert. Nun wird in 5 l 1proz. Schwefelsäure eingetragen und wie beschrieben 2½ Stunden gekocht. Darauf folgt eine Behandlung mit Kupferlösung, Auswaschung, erneute Kochung (2½ Stunden) mit Säure, Behandlung mit Kupferlösung, Auswaschung, Kochung mit Säure (1½ Stunden); die Extraktion mit Kupferlösung und Kochung mit Säure (1½ Stunden) wird noch zweimal wiederholt. Das auf diese Weise 6mal mit Säure ausgekochte und 7mal mit Kupferlösung behandelte Material wird mit Ammoniaklösung, Wasser, kalter Säure ausgewaschen und zweimal mit dest. Wasser ausgekocht.

Die Ausbeute beträgt 15—17% des Buchenholzes. Berücksichtigt man den mechanischen Verlust und den Wassergehalt des lufttrockenen Holzes, so ergibt sich, daß etwa 75% des Lignins des Holzes als Cuproxam-lignin erhalten werden. Der Verlust ist auf die Löslichkeit eines Teiles des (teilweise an Kohlehydrate gebundenen?) Lignins in der Kupferlösung zurückzuführen.

Die Ausbeute war dieselbe, als der ersten Kochung mit Säure eine Behandlung mit Kupferlösung vorausgeschickt wurde.

Bei Fichtenholz ist die Ausbeute erheblich höher.

Glucosangehalt des Cuproxam-lignins. Das Lignin (0,8 g) wird nach T. Johnson, L. C. Bratt und E. Hägglund[12]) mit 72proz. Schwefelsäure behandelt. Die verd. schwefelsauren Filtrate werden mit Natriumhydroxyd nahezu neutralisiert und auf 100 ccm gebracht. In 20 ccm wird die Glucose nach Fehling-Bertram[13]) bestimmt und auf Glucosan umgerechnet.

Fichten-lignin	ergab	94 %	Schwefelsäure-lignin	und	2,2%	Glucosan
Buchen-lignin	,,	90,5%	,,	,,	3,9%	,,

Die fehlenden 4—6% dürften auf Abspaltung von Wasser aus dem Lignin zurückzuführen sein.

[11]) K. Freudenherz, K. Engler, E. Flickinger, A. Sobek und Fr. Klink B **71**, 1810 (1938).

[12]) E. Hägglund, Holzchemie, 2. Aufl., **1939**, S. 225.

[13]) Fehling-Bertram, Bl. (3) **35**, 1287 (1906).

Hinweise für die Arbeit mit Lignin.

Lignin, das bei 130° i. V. die letzten Reste Wasser abgibt, nimmt diese an der Luft in kürzester Zeit wieder auf. Es ist daher zweckmäßig, zur Elementaranalyse lufttrockene Präparate zu verwenden und den Wassergehalt gesondert zu bestimmen (24 Stunden, 130°, Vacuum). Wenn Präparate mit organischen Lösungsmitteln in Berührung waren, empfiehlt es sich, sie mit Aceton auszuwaschen; sie müssen vor der Analyse unbedingt mit Wasser aufgekocht werden. Dies ist vor allem bei Methoxylbestimmungen zu beachten. Vor der Umsetzung mit Acetanhydrid oder Säurechloriden überläßt man Holz- oder Ligninpräparate einer 24stündigen Quellung in Pyridin, die dadurch begünstigt wird, daß man das offene Gefäß in den Vacuum-Exsikkator stellt und die im Präparat eingeschlossene Luft durch wiederholtes Evakuieren entfernt. Acetylierte Ligninpräparate dürfen bei erhöhter Temperatur nur mit Vorsicht getrocknet werden, weil sie leicht Säure abspalten. Stets ist auf den unvermeidlichen Aschengehalt zu achten. Den Analysenproben ist Vanadinpentoxyd zuzusetzen. Bei der Methoxylbestimmung wird Phenol als Lösungsmittel zugegeben.

Die Stickstoffbestimmung nach Dumas wurde mit der nach Kjeldahl erst dann in Einklang gebracht, als man nach dem Trocknen der Analysenprobe in den Vacuumapparat Kohlendioxyd statt Luft einströmen ließ.

Bestimmung der Carbonylgruppen.

Buchenlignin wurde nach H. Strache[14]) mit Phenylhydrazin behandelt und der aus dem Überschuß der Base mit Fehlingscher Lösung entwickelte Stickstoff gemessen. Vom Lignin, das ungelöst bleibt, wurde ein Betrag an Phenylhydrazin gebunden, der 1,4% Carbonylsauerstoff entspricht. Wenn jedoch mit Phenylhydrazin behandeltes Lignin 2 Tage mit kaltem Wasser ausgewaschen wird, entspricht der Stickstoffzuwachs (Kjeldahl) im Lignin nur einem Gehalt an Carbonylsauerstoff von 0,5%.

Bei der Titration der Carbonylgruppen mit Hydrazin-sulfat nach H. Schultes[15]) wurden 0,6% Carbonylsauerstoff gefunden.

Mit p-Bromphenylhydrazin reagiert das Lignin nicht.

Bestimmung und Kennzeichnung der Hydroxylgruppen.

Zur Anwendung kommt soviel Ligninpräparat, daß 10—20 mg Hydroxyl vorhanden sind. Ein die Probe enthaltendes und ein leeres Kölbchen werden mit 2—3 ccm eines Gemisches von 12 Vol. Essigsäureanhydrid und 88 Vol. trockenem Pyridin versetzt und die Mischung 24 Stunden bei 40° gehalten. Bei längerem Stehen der Probe oder bei höherer Temperatur wird weniger Acetyl aufgenommen. Nach Abkühlung und Zugabe von je 5 ccm Wasser wird mit 0,1n-Natronlauge gegen Phenolphthalein titriert.

Die *Methylierung* wurde nach K. Freudenberg und H. Urban[16]) ausgeführt. Der Methoxylgehalt der gut mit Wasser ausgekochten Analysenproben erreichte nach der 4. Methylierung den Endwert. Die Ausbeute an Methylierungsprodukt beträgt 85—90% der erwarteten; demnach bleibt ein kleiner Anteil in der Methylierungsflüssigkeit.

Tosylierung. Einerseits soll maximale Umsetzung erzielt werden, andererseits muß vermieden werden, daß sich an gebildeten Tosylester Pyridin unter Bildung von Pyridiniumverbindung anlagert. Unsere Beobachtungen entsprechen denen von R. S. Tipson[17]). 2 g trockenes Lignin werden mit 30 ccm trockenem Pyridin übergossen. Durch Evakuieren wird eingeschlossene Luft entfernt. Die Mischung wird 24 Stunden bei 40° der Quellung überlassen. Bei — 5° werden 7,5 g Toluolsulfochlorid eingetragen.

[14]) Monatsh. Chem. **12**, 524 (1891); **13**, 299 (1892).
[15]) Angew. Chem. **47**, 258 (1934).
[16]) Cell. Chem. **7**, 73 (1926).
[17]) J. org. chem. **9**, 235 (1941).

Unter gelegentlichem Umschütteln wird die Probe 48 Stunden bei +3° aufbewahrt. Nach Zugabe von Eiswasser wird abgesaugt, mit Wasser und Aceton gewaschen, mit Aceton und schließlich mit Wasser kurz aufgekocht und bei gewöhnlicher Temperatur getrocknet.

Der Schwefel wurde nach dem von W. Zimmermann[18]) verbesserten Verfahren von K. Bürger[19]) bestimmt. Ist zugleich Halogen anwesend, wie bei den weiter unten beschriebenen jodhaltigen Produkten, so kann die Umsetzung mit dem metallischen Kalium zu lebhaft verlaufen. Um das zu vermeiden, wird das Kalium auf ein etwa 8 mm langes Glasstäbchen gespießt und die Substanz nach dem Zuschmelzen des Röhrchens langsam mit einer Sparflamme an das Kalium herandestilliert. Man läßt zwischendurch die gebildeten Gase durch Öffnen der Kapillare entweichen.

Tosyl-lignin und Natriumjodid. Wenn Tosyl-Fichten-lignin mit einer Lösung von Jodnatrium in Aceton 3 Stunden auf 100° erhitzt wird, so enthält das ungelöste Umsetzungsprodukt 20% Jod. Gleichzeitig scheidet sich toluolsulfosaures Natrium ab, das durch Lösen in Wasser leicht vom Ligninpräparat getrennt werden kann. Die Menge des Salzes übertrifft aber erheblich die aus dem eingetretenen Jod berechnete. Die überschüssige Toluolsulfosäure ist unter der Einwirkung der Wärme abgespalten worden oder zwei benachbarte Toluolsulfoxylgruppen haben in der Weise reagiert, wie dies aus der Zuckerchemie bekannt ist[20]). Deshalb wurden gelindere Bedingungen gewählt. 0,3 g Tosyl-lignin wurden mit 0,3 g Natriumjodid in 10 ccm Aceton gekocht. Hierbei bleibt die Jodaufnahme und Bildung von toluolsulfosaurem Natrium noch nach 50 Stunden in Einklang.

	S (Anfang)	% Jod nach Std.							
		11	12	14	15	19	33	34	58
Tosyl-Fichtenlignin	9,4%		8,8		11,5	14,7			17,2
Tosyl-Buchenlignin	8,8%	7,4		10,1		12,8	15,6	15,8	17,0

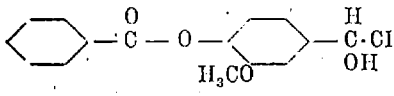
Aus der Zeitkurve geht durch Extrapolation hervor, daß die erste rasch verlaufende Reaktion bei dem Fichten-lignin nach Aufnahme von 14,0% Jod, beim Buchenlignin von 14,1% Jod beendet ist. Hieraus und aus dem gleichzeitig bestimmten Schwefelgehalt werden die oben angeführten Beträge an primärem Hydroxyl berechnet. Das Jod wurde nach Th. Leipert[21]) und W. Münster[22]) mit der Apparatur von A. Schöberl[23]) nach der Mikromethode bestimmt.

Modellversuche zur Tosylierung und Methylierung.

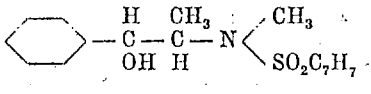
Unter den Bedingungen, die zum Toluolsulfolignin führen, werden, wie aus folgenden Modellversuchen hervorgeht, sec. Arylcarbinole nicht umgesetzt[24]). Unverändert wurden zurückgewonnen: Phenyl-

[18]) Mikrochem. **31**, 15 (1944).
[19]) Angew. Chem. **54**, 479 (1941); **55**, 245 (1942); **57**, 25 (1944).
[20]) R. M. Hann, A. T. Ness u. C. S. Hudson, Am. Chem. Soc. **66**, 73 (1944).
[21]) Mikrochemie, Pregl-Festschrift **266** (1929).
[22]) Mikrochemie **14**, 23 (1933).
[23]) Angew. Chem. **50**, 334 (1937).
[24]) Diese Versuche wurden von Frl. R. Dillenburg ausgeführt.

methylcarbinol, Phenyläthylcarbinol, Apocynolbenzoat IV[25]), N-Toluolsulfo-ephedrin V[26]).



IV



V

Das auf anderem Wege hergestellte Benzolsulfonat des Benzoins[27]) läßt sich aus Benzoin und Benzolsulfochlorid in Gegenwart von Pyridin nicht gewinnen.

Apocuprein, das in Nachbarschaft zum Oxychinolinrest ein sec. Carbinol besitzt, wird nur am Phenolhydroxyl mit Toluolsulfochlorid umgesetzt[28]).

Benzoin wird unter den Bedingungen der Lignin-Methylierung in den Methyläther verwandelt[29]).

Dithiokohlensäure-methylester-chlorid.

Zur Bereitung des erforderlichen *Thiophosgens* wurden die Vorschriften von W. Autenrieth und H. Häfner[30]) sowie von O. B. Helfrich und E. E. Reid[31]) folgendermaßen kombiniert.

In 250 g Schwefelkohlenstoff, der 1 g Jod enthält, wird bei 20° im diffusen Tageslicht Chlor eingeleitet, bis sich das Volumen verdoppelt hat (5—6 Stunden). Das Gemisch wird nach 2tägigem Stehen in das 10fache Volumen Wasser gegossen, nach kurzem Rühren (15 Min.) vom Wasser getrennt und zweimal mit Wasserdampf destilliert. Das übergehende Perchlormethylmerkaptan wird getrocknet und der gebildete Tetrachlorkohlenstoff durch Erhitzen bis 140° abdestilliert. Der Rückstand wird mit Zinnchlorür zu Thiophosgen reduziert[32]). Zu der auf 70° erwärmten Lösung von 310 g Zinnchlorür ($2H_2O$) in 170 ccm 30proz. Salzsäure läßt man 240 g Perchlormethylmerkaptan langsam ohne weiteres Erwärmen unter kräftigem Schütteln zufließen. Das entstehende Thiophosgen destilliert laufend ab. Es wird mit Chlorcalcium getrocknet und rektifiziert (73—80°). Ausbeute 62 g. Dieses wurde nach F. Arndt, E. Milde und G. Eckert[33]) auf Dithiokohlensäuremethylesterchlorid verarbeitet. Es hat die Dichte $d_{20} = 1{,}38$.

Mit Pyridin entsteht auch in der Kälte ein dunkel gefärbtes Öl, das sich rasch in eine Kristallmasse verwandelt. Es handelt sich offenbar um ein Addukt[34]). Es ist in Äther und Benzol unlöslich, von Wasser wird es zersetzt. In Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff ist es löslich.

---

[25]) H. Finnemore, Chem. Soc. **93**, 1522 (1908).

[26]) Aus nat. (-) Ephedrin und Toluolsulfochlorid in Pyridin; Schmp. 120°; Ber. N 4,46%; Gef. N 4,39%. $[\alpha]_{20}^{D} = -38$. (1% in Methanol).

[27]) Z. Földi, B. **60**, 664 (1927).

[28]) R. S. Tipson, l. c.

[29]) Der Versuch wurde von Herrn R. Kraft ausgeführt.

[30]) B. **58**, 2151 (1925).

[31]) Am. Soc. **43**, 591 (1921).

[32]) Vgl auch Org. Syntheses, Sammelband I, **493**.

[33]) B. **56**, 1984 (1923).

[34]) Vgl. K. Freudenberg u. D. Peters, B. **52**, 1463 (1919).

In Triäthylamin und Dimethylanilin tritt keine Abscheidung ein, die Lösung bleibt hell.

Einwirkung auf Phenol und Alkohole. Bei Gegenwart von Phenol reagiert die Mischung des Chlorids mit Pyridin rasch unter Abscheidung von Pyridinhydrochlorid und Bildung des Phenylesters. Die Reaktion in Triäthylamin vollzieht sich ebenso, aber langsamer. In Dimethylanilin wurde keine Umsetzung erzielt.

Zur eisgekühlten Lösung von $^1/_{10}$ Mol des Alkohols oder Phenols in $^3/_{10}$ Molen trockenem Pyridin wird unter Kühlung $^1/_{10}$ Mol des Chlorids getropft. Die Mischung bleibt mehrere Stunden im Eisschrank stehen. Nach Zusatz von Äther wird von Pyridinhydrochlorid abfiltriert und die Ätherlösung mit sehr verd. Schwefelsäure, Na-bicarbonatlösung und Wasser gewaschen.

Methylxanthogensäure-phenylester, Sdp. 1 mm ca. 100°, Sdp. 760 mm 225—230°. Ber. S 35,0%, Gef. 35,5%.

Methylxanthogensäure-β-phenyläthylester. Nicht unzersetzt destillierbar. Auch Benzoylcarbinol reagiert unter Abscheidung der erwarteten Menge von Pyridinhydrochlorid. Nicht reagieren sec. Carbinole wie Menthol, Borneol, Benzhydrol und Diacetonglucose.

Einwirkung auf Lignin. Lignin reagiert mit dem Chlorid in Triäthylamin nur sehr mangelhaft. Dies kann damit zusammenhängen, daß Lignin in dieser Base nicht aufquillt. In Gegenwart von Pyridin, das ein gutes Quellungsmittel für Lignin ist, findet reichlicher Umsatz statt.

0,2 g Lignin werden mit 5 ccm Pyridin übergossen und 24 Stunden bei 37° aufbewahrt. Unter Wasserkühlung werden 0,25 g Chlorid in 5 ccm Benzol zugegeben. Die Mischung bleibt 14 Stunden bei 4° stehen. Nach Zugabe von weiteren 0,13 g Chlorid wird die Mischung einige Stunden bei 20° aufbewahrt. Jetzt wird abgesaugt, mit Benzol, Wasser und Aceton gewaschen.

Cuproxam-Fichtenlignin enthält nach dieser Behandlung 18,0% S, Cuproxam-Buchenlignin 14,45% S. Demnach sind im Lignin 6,4 bzw. 4,8% OH umgesetzt, glucosanfrei 6,3 bzw. 4,6%.

Beide Präparate verlieren i. V. bei gewöhnlicher Temperatur Schwefel, z. T. als Methylmerkaptan. Nach mehreren Wochen bleibt der Schwefelgehalt konstant. Das Präparat aus Fichtenlignin enthält jetzt 9,54, das aus Buchenlignin 4,85% S, entsprechend 2,9 bzw. 1,7% ursprünglichen OH. Offenbar sind die am Phenolhydroxyl haftenden Xanthogenestergruppen erhalten geblieben. Vielleicht erleiden die primären Gruppen Zerfall nach Tschugajeff.

Beim Erhitzen eines Fichtenlignin-Präparates (19% S) wurde Methylmerkaptan erst rasch, dann sehr langsam abgespalten, der letzte Anteil erst bei 280°. Gef. CH_3SHgCl 75%, Ber. 84%.

Th. Lieser und V. Schwind[35]) haben Cuproxam-lignin der Fichte in 2,5n-Lösung von Tetra-äthylammonium-hydroxyd xanthogeniert. Sie konnten dabei 5,9% Hydroxyl im Lignin umsetzen.

---

[35]) A. 532, 113 (1937).

Übermolekül-Bildung und Übermolekül-Gleichgewichte[1])

von *K. L. Wolf* und *G. Metzger*

Mit 13 Figuren im Text

I. Das Problem

Zahlreiche Moleküle, vor allem aber solche, welche wie diejenigen der Alkohole und Fettsäuren leicht zugängliche polare Gruppen enthalten, sind in Gasen und Flüssigkeiten — abgesehen von Zuständen äußerster Verdünnung — weitgehend zu übergeordneten Einheiten höherer Organisation verbunden; diese, welche aus dem einfachen Molekül durch (periodische) Wiederholung hervorgehen, erscheinen in ihrem Verhalten hinsichtlich des Gasdrucks und des osmotischen Druckes als selbständige Individuen und können insofern ihrerseits als Moleküle angesprochen werden. Wir bezeichnen sie zum Unterschied von den einfachen Molekülen des Bruttoformelgewichtes als *Übermoleküle.* Das Gewicht dieser Übermoleküle ist naturgemäß immer ein ganzzahliges Vielfaches des Gewichtes des Einzelmoleküls. Wir drücken das kurz so aus, daß wir das Übermolekül des doppelten Molekülgewichtes als zweizählig ($f_x = 2$), dasjenige des dreifachen als dreizählig ($f_x = 3$) usw. ansprechen. Die Fähigkeit zur Übermolekülbildung ist je nach der Art des Stoffes — wie bei den einbasischen Fettsäuren — auf die Zweizähligkeit beschränkt oder — wie bei den Alkoholen — unbeschränkt. Im letzteren Falle sind — außer in Zuständen starker Verdünnung — meist viele Sorten von Übermolekülen gleichzeitig vorhanden, so daß der betreffende Stoff in Hinsicht seiner Moleküle zwar einheitlich, in Hinsicht seiner Übermoleküle dagegen vielfältig und bis zu einem gewissen Grade undefiniert erscheint. In solchen Fällen geben die üblichen Molekulargewichtsbestimmungen Mittelwerte; den Quotienten aus solchem mittleren Molgewicht $\overline{M}$ und dem einfachen Formelmolgewicht M_1 bezeichnen wir als *mittlere Zähligkeit* $\overline{f}$ ($\overline{f} = \overline{M}/M_1$) des Stoffes in dem betreffenden Zustand.

Die Übermolekülbildung wird charakterisiert durch Grad, Stärke (Festigkeit) und Art. Zum Studium der Übermolekülbildung sind vor allem für Untersuchungen an Flüssigkeiten bzw. Flüssigkeitsgemischen im letzten Jahrzehnt zahlreiche Verfahren entwickelt worden. Der Ermittlung ihres Grades dienen vorzüglich Molgewichtsbestimmungen in unpolaren Lösungsmitteln, der Ermittlung der Festigkeit kalorimetrische und spektroskopische und der Erforschung ihrer Art vorzüglich dielektrische Messungen[2]). Der Bestimmung der Festigkeit, mit der die Moleküle zum Übermolekül verbunden sind, wird daneben mit Erfolg

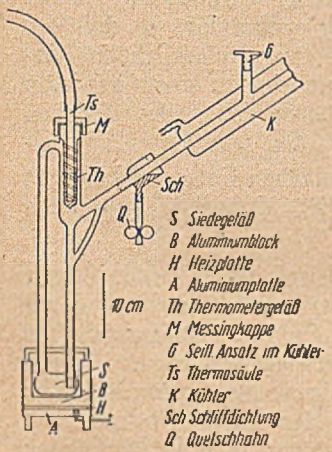
[1]) Nach einem am 21. Mai 1948 in Wiesbaden gehaltenen Vortrag.

[2]) Eine kurze Übersicht sowie Literaturangaben siehe bei K. L. Wolf, Theoretische Chemie, 1. Aufl., Leipzig 1943, S. 508 ff; oder dgl. 2. Aufl., S. 192 ff. u. 385 ff.

die Untersuchung der Temperaturabhängigkeit der Gleichgewichte zwischen Molekülen und Übermolekülen (über die Reaktionsisochore) nützlich gemacht. Das zwischen den Molekülen und Übermolekülen der verschiedenen Zähligkeiten bestehende Gleichgewicht wird durch das Massenwirkungsgesetz beschrieben; so ist es möglich, u. a. die anteilmäßige Verteilung eines zur Übermolekülbildung befähigten Stoffes auf Moleküle und Übermoleküle in den verschiedenen Zuständen und unter verschiedenen Bedingungen zu ermitteln. Vorzüglich über Untersuchungen dieser Art soll auf Grund neuer exakter Molgewichtsbestimmungen im folgenden zunächst berichtet werden. Außer für die Frage nach dem Ordnungszustand der Moleküle in Flüssigkeiten und Flüssigkeitsgemischen kommt den Ergebnissen infolge ihrer Einfachheit auch für die noch in den Anfängen stehende Entwicklung der Theorie der chemischen Reaktion in Flüssigkeiten Bedeutung zu.

II. Skizzierung der experimentellen Durchführung[3])

Da kleine Fehler in den mittleren Zähligkeiten f bzw. Molgewichten M beträchtliche Fehler in den daraus zu berechnenden Gleichgewichtskonstanten K bedingen, reichte die Empfindlichkeit der üblichen Methoden zur Molgewichtsbestimmung für die im vorliegenden Falle zu



Einzelne Siedeapparatur, schematisch

Fig. 1

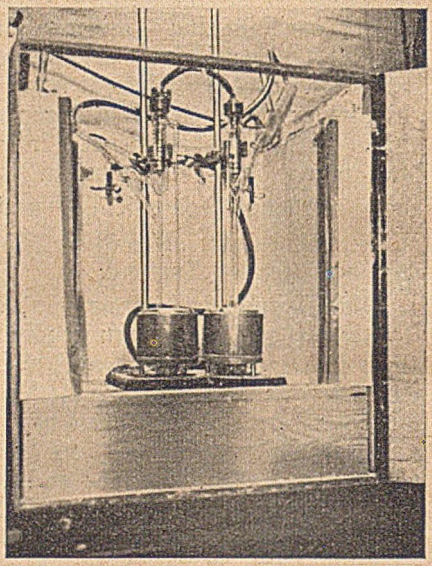


Fig. 2

[3]) Einzelheiten siehe in G. Metzgers Dissertation, Halle 1944.

stellenden Anforderungen nicht mehr aus. Es erwies sich somit als notwendig, wollte man nicht ein völlig neues Verfahren suchen, eines der bekannten Verfahren weiter zu entwickeln. Aus diesem Grunde wurde die zunächst als geeignet erscheinende Methode der Siedepunktserhöhung im Anschluß an die Verfahren von Swietoslawski und Plake[4]) zu einem Differentialverfahren ausgebaut, wodurch vor allem die störenden Luftdruckschwankungen automatisch ausgeschaltet wurden. Schema und Ausführung der von H. Dunken und G. Metzger a. a. O[5]). ausführlich beschriebenen bzw. zu beschreibenden Apparatur zeigen die Fig. 1 u. 2. Als bei der Durchführung bedeutsam erwies sich über das Eliminieren der Luftdruckschwankungen hinaus: möglichst niedrige Siedegefäße mit eingesintertem Glasstaub bei weiterer Herabsetzung von Siedeverzügen durch Einbringen von wasserstoffgesättigten Platinblättchen, elektrische Heizung, Verwendung von Thermosäulen zur Messung der Temperaturdifferenzen bei einer Ablesegenauigkeit der Galvanometerausschläge von 0,5 mm auf der 1 m langen Skala. Unterschiede in der Siedegeschwindigkeit zwischen Lösung und Lösungsmittel wurden durch Messung der zu untersuchenden Lösung gegen eine mit einer geeigneten Eichsubstanz[6]) hergestellte Vergleichslösung und ähnliche Maßnahmen auf ein Minimum reduziert, wobei der Gal-

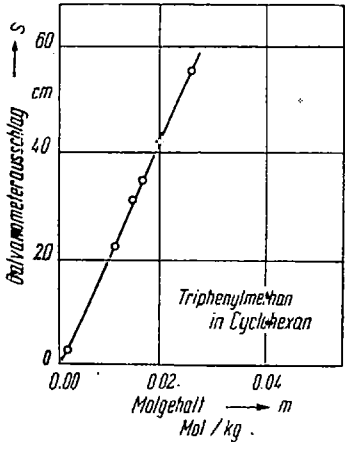


Fig. 3
Abhängigkeit des Galvanometerausschlages vom Molgehalt.

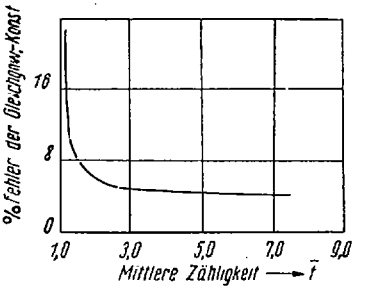


Fig. 4
Der prozentuale Fehler von $K_{(x-1)x}$ in Abhängigkeit von der mittleren Zähligkeit f.

[4]) W. Swietoslawski, Ztschr. phys. Chem. **130**, 286 (1927); E. Plake, ebenda (A) **172**, 105 (1935).

[5]) Es ist geplant, daß Frl. Dr. Metzger das im Rahmen ihrer Doktorarbeit entwickelte Meßverfahren sobald wie möglich gemeinsam mit Herrn Dr. Dunken a. a. O. ausführlich bekannt macht.

[6]) Als geeignet zur Eichung erwies sich Triphenylmethan; siehe auch Berger, Ztschr. phys. Chem. (B) **28**, 100 (1935).

vanometerausschlag direkt auf Molgehalte geeicht und die vergleichende Eichmessung während einer Meßreihe fortlaufend wiederholt werden konnte. Eine Meßreihe, welche die einfache Proportionalität zwischen Molgehalt m_E an Eichsubstanz und Galvanometerausschlag S_E erkennen läßt, ist in Fig. 3 wiedergegeben. Die daraus folgende Möglichkeit, den Molgehalt m_M der zu untersuchenden Lösung aus dem dieser zugehörigen Galvanometerausschlag S_M entsprechend der Beziehung

$$m_M = m_E \cdot \frac{S_M}{S_E}$$

unter Umgehung des oft nur ungenügend bekannten Wertes der molaren Siedepunktserhöhung unmittelbar zu bestimmen, enthebt zugleich von der Notwendigkeit einer Diskussion der grundsätzlichen Frage nach Gültigkeit und Reichweite des Raoultschen Gesetzes zur Molgewichtsbestimmung.

Die Meßfehler sind (trotz eines offenbar stets verbleibenden Unterschiedes im Siedecharakter der einzelnen Lösungen) bei Konzentrationen oberhalb von 0,025 Mol im Liter, hinreichend klein.[7]) Bei kleineren Konzentrationen, bei denen diese Abweichungen verhältnismäßig stärker ins Gewicht fallen, bleiben die gemessenen Werte, wie Fig. 5 zeigt, erwartungsgemäß zu klein.

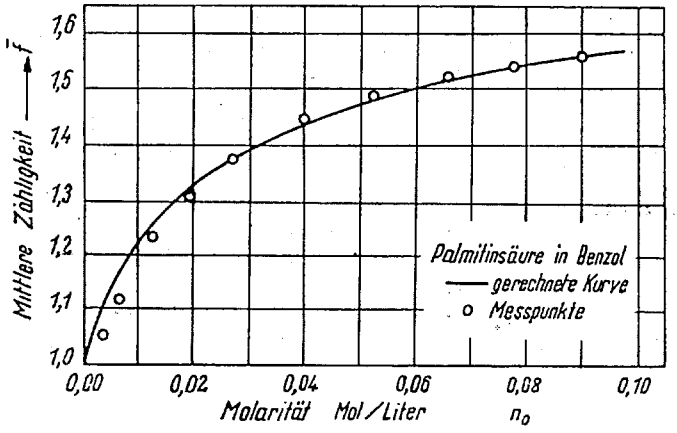


Fig. 5. Palmitinsäure in Benzol bei 80° (gemessene und berechnete Kurve).

[7]) Eine genaue Diskussion, wie die Fehler in m_M bzw. $\bar{M}$ oder f in die aus den Messungen zu errechnenden Gleichgewichtskonstanten K eingehen, gibt G. Metzger in ihrer genannten Dissertation. Bei mittleren Zähligkeiten oberhalb von 3 bedingt ein Fehler von 2% in $\bar{M}$ bzw. $\bar{f}$ einen solchen von weniger als 4,5% in den Gleichgewichtskonstanten $K_{(x-1)}$ (siehe Fig. 4).

III. Bezeichnungen und formale Zusammenhänge

Die Bezeichnungen und Definitionen sowie die Ableitung der formalen Zusammenhänge, welche sich aus der Anwendung des Massenwirkungsgesetzes auf die Übermolekülbildung ergeben, sind bereits früher[8]) eingehend gekennzeichnet bzw. abgeleitet worden. Wir können uns deshalb hier auf die Angabe der für die folgende Diskussion erforderlichen Ergebnisse beschränken. Es sollen (neben den bereits oben eingeführten Bezeichnungen) bedeuten:

$$n_x \tag{1}$$

die Normalität an f_x-zähligen Übermolekülen in Mol dieser im Liter.

$$n = n_1 + n_2 + n_3 + \ldots = \sum n_x \tag{1a}$$

entsprechend die tatsächlich durch bestehende, die Zahl selbständiger Teilchen molekularer Größe (Moleküle und Übermoleküle) bestimmte Konzentration in Mol solcher Teilchen beliebiger Zähligkeit im Liter,

$$n_0 = n_1 + 2n_2 + 3n_3 + \ldots = \sum f_x\, n_x \tag{2}$$

die Konzentration in Mol Einermolekülen im Liter, d. h. den Quotienten aus im Liter enthaltener Menge in Gramm und dem Molgewicht M_1 der Einermoleküle,

$$K_{1x} = \frac{n_1^{f_x} \cdot}{n_x} \tag{3}$$

die Konstante des Gleichgewichts zwischen Einermolekülen und f_x-zähligen Übermolekülen.

$$K_{(x-1)x} = \frac{n_1 \cdot n_{x-1}}{n_x} \tag{4}$$

die Konstante des Gleichgewichts zwischen Einermolekülen und $(x-1)$-zähligen Übermolekülen einerseits und x-zähligen Übermolekülen andrerseits.

Es ist dann

$$K_{1x} = K_{12} \cdot K_{23} \cdot K_{34} \cdot \ldots K_{(x-1)x} \cdot \tag{5}$$

Weiter ist der auf die Konzentration n_0 bezogene Bruchteil α_1 an Einermolekülen bzw. an zu f_x-zähligen Übermolekülen gebundenen Einermolekülen gegeben zu

$$\alpha_1 = n_1/n_0 \text{ bzw. } \alpha_x = f_x\, n_x/n_0\,, \tag{6}$$

wobei $\sum \alpha_x = 1$ sein muß.

Die aus den Messungen der mittleren Molgewichte $\bar{M}$ bestimmte mittlere Zähligkeit $\bar{f}$ ist mit der genannten Konstante verbunden durch die Beziehung

$$\bar{f} = \bar{M}/M_1 = \frac{n_1 + 2n_2 + 3n_3 + \ldots}{n_1 + n_2 + n_3 + \ldots} = \frac{n_1 + 2n_1^2/K_{12} + 3n_1^3/K_{13} + \ldots}{n_1 + n_1^2/K_{12} + n_1^3/K_{13} + \ldots} = n_0/n \tag{7}$$

Aus (4) und (7) folgt schließlich, sofern ausschließlich Doppelmoleküle gebildet werden, die Beziehung

$$K_{12} = n_0 \cdot \frac{(2-\bar{f})^2}{\bar{f} \cdot (\bar{f}-1)}\,. \tag{8}$$

[8]) K. L. Wolf, H. Dunken u. K. Merkel. Ztschr. phys. Chem. (B) 46, 290 (1940); G. Metzger, Dissert. Halle 1944. Näheres zu den im folgenden entwickelten Formeln und ihrer Arbeit siehe K. L. Wolf und R. Wolff, P. S. J., angewandte Chemie (im Erscheinen).

Für den schon früher[9]) als oft zu erwartend gekennzeichneten Spezialfall, daß

$$K_{12} = K_{23} = K_{34} = \ldots K_{(x-1)x} \tag{9a}$$

sein soll, gilt ferner

$$K_{(x-1)x} = \frac{n_0}{\bar{f}\,(\bar{f}-1)} \tag{9b}$$

und, sofern $\bar{f}$ nur wenig größer als 1 ist, näherungsweise

$$K_{(x-1)x} = \frac{n_0}{\bar{f}-1} \tag{9c}$$

entsprechend dem oft beobachteten linearen Anstieg von $\bar{f}-1$ mit n. Schließlich folgt für den Fall $n_0 \to 0$, d. h. für die Steigung der $(\bar{f},n)$-Funktion im Punkte $n_0 = 0$ die zur Ermittlung der Konstanten K_{12} wichtige Beziehung

$$d\bar{f}/d\,n_0 = 1/K_{12}. \tag{10}$$

Diese besagt u. a., daß, wenn neben höherzähligen Übermolekülen Doppelmoleküle nicht vorhanden sind ebenso wie im Falle überhaupt fehlender Übermolekülbildung die Steigung der Kurve bei der Konzentration 0 gleich 0 wird, wenn dagegen (eventuell neben höherzähligen Übermolekülen) Doppelmoleküle gebildet werden, endlich sein muß.

IV. Die Monocarbonsäuren

a) *Art und Grad der Übermolekülbildung.*

Die Fettsäuren neigen auf Grund der Struktur der Carboxylgruppe im gasförmigen, flüssigen und festen Zustand zur Bildung von Doppelmolekülen des Schemas: $R \cdot C\begin{matrix}\cdot O \\ O\end{matrix}\begin{matrix}\cdot H\cdot \\ \cdot H\cdot\end{matrix}\begin{matrix}O\cdot \\ O\cdot\end{matrix}C \cdot R'$ die nach Ausweis von Messungen der Orientierungspolarisation in Übereinstimmung mit vorstehendem Strukturbild nur noch schwach polar sind. Außerdem lagen gewisse Anzeichen dafür vor, daß sich der Doppelmolekülbildung eine schwache Dreiermolekülbildung überlagere[10]). Die genauen Molekulargewichtsbestimmungen (siehe Fig. 6) bestätigen diese Vermutung jedoch nicht. Diese lassen vielmehr in allen Fällen (in Benzol und Cyclohexan als Lösungsmitteln) ausschließlich Doppelmoleküle erkennen.

Das Massenwirkungsgesetz findet sich durchweg bestätigt. Die Werte der Gleichgewichtskonstanten K_{12} (siehe Tab. 1) sind für die benzolische Lösung, abgesehen von zwei gleich noch zu erörternden Fällen, unabhängig von der Kettenlänge, so daß gefolgert werden muß, die Gleichgewichtskonstante für die Assoziation zwischen zwei Carboxyl-

[9]) H. Kempter u. R. Mecke, Ztschr. phys. Chem. (B) **46**, 229 (1940); K. L. Wolf, H. Dunken u. K. Merkel, ebenda (B) **46**, 287 (1940).

[10]) Nach ausgewerteten Messungen von Trautz u. Morschel (Z. anorg. Chem. **155**, 13 [1926]) schienen die niederen Glieder auch Dreiermoleküle zu bilden. Auch fand Dunken auf Grund von Molekulargewichtsbestimmungen mit dem einfachen Apparat nach Swietoslawski Anzeichen für Dreiermolekülbildung. Die genauen Messungen bestätigen diesen Befund auch an der Benzoesäure *nicht*. Auf Grund von dielektrischen Messungen hatten Pohl, Robbs u. Gross (J. chem. Physics **9**, 408 [1941]) keine Anzeichen von Dreiermolekülbildung feststellen können.

Tab. 1

Gleichgewichtskonstanten K_{12} für die Doppelmolekülbildung der Monocarbonsäuren in Benzol und in Cyclohexan bei 80°

Substanz		K_{12} bei 80° in Benzol	K_{12} bei 80° in Cyclohexan
Stearinsäure	$H_3C(CH_2)_{16}COOH$	$2{,}2 \cdot 10^{-2}$	$3{,}5 \cdot 10^{-3}$
Palmitinsäure	$H_3C(CH_2)_{14}COOH$	$2{,}0 \cdot 10^{-2}$	$4{,}1 \cdot 10^{-3}$
Laurinsäure	$H_3C(CH_2)_{10}COOH$	$2{,}7 \cdot 10^{-2}$	
o-Chlorbenzoesäure	$H_4C_6ClCOOH$	$2{,}8 \cdot 10^{-2}$	
Phenylessigsäure	$H_5C_6CH_2COOH$	$2{,}9 \cdot 10^{-2}$	
α-Oxyphenylessigsäure (Mandelsäure)	$H_5C_6CHOHCOOH$	$2{,}8 \cdot 10^{-2}$	
o-Oxybenzoesäure (Salicylsäure)	$H_4C_6OHCOOH$	$5{,}6 \cdot 10^{-2}$	
Benzoesäure	H_5C_6COOH	$0{,}97 \cdot 10^{-2}$	$4{,}5 \cdot 10^{-3}$

gruppen habe in der benzolischen Lösung einen Wert zwischen $2 \cdot 10^{-2}$ und $3 \cdot 10^{-2}$. Dieses Ergebnis wird bestätigt durch einen Vergleich mit den aus Messungen der Konzentrationsabhängigkeit der Molekularpolarisation bei kleinen Konzentrationen[11]) abgeleiteten Werten der Gleichgewichtskonstanten für die Anfangsglieder der Fettsäurereihe

Tab. 2

Gleichgewichtskonstanten K_{12} für die Doppelmolekülbildung der Monocarbonsäuren in Benzol bei 30°

Substanz	K_{12} bei 30° in Benzol
Essigsäure . .	$2{,}6 \cdot 10^{-3}$
Propionsäure .	$2{,}5 \cdot 10^{-3}$
Buttersäure . .	$2{,}3 \cdot 10^{-2}$
Laurinsäure . .	$2{,}6 \cdot 10^{-3}$
Palmitinsäure .	$2{,}0 \cdot 10^{-3}$
Stearinsäure . .	$2{,}2 \cdot 10^{-3}$

(siehe Tab. 2) in der diese Werte mit den Werten der höheren Fettsäuren verglichen sind, nachdem die letzteren unter Verwendung der weiter unten angegebenen Wärmetönung von 10 Kcal/Mol über die Reaktionsisochore von 80° auf 30° umgerechnet sind). Auch die Messungen von Trautz und Morschel lassen bei den niederen Gliedern der Reihe keinen Gang mit der Kettenlänge erkennen.

Das abweichende Verhalten von Benzoesäure mit stärkerer und von Salicylsäure mit geringerer Neigung zur Übermolekülbildung (siehe

[11]) Pohl, Robbs u. Gross, l. c.

Fig. 6a u. b) dürfte durch innermolekulare Induktion im ersten und durch mit der zwischenmolekularen konkurrierende innermolekulare Assoziation (zwischen der COOH- und der OH-Gruppe) im zweiten Fall bedingt sein.

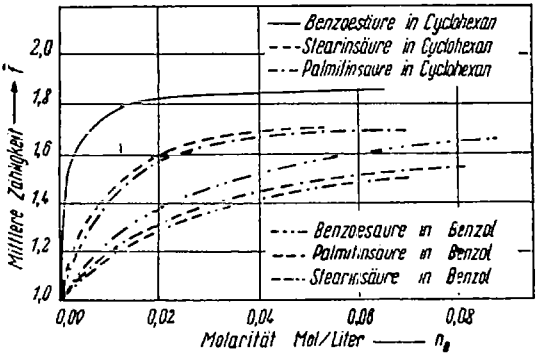


Fig. 6a. Abhängigkeit der mittleren Zähligkeit von der Konzentration in Benzol und Cyclohexan bei 80° (Monocarbonsäuren)

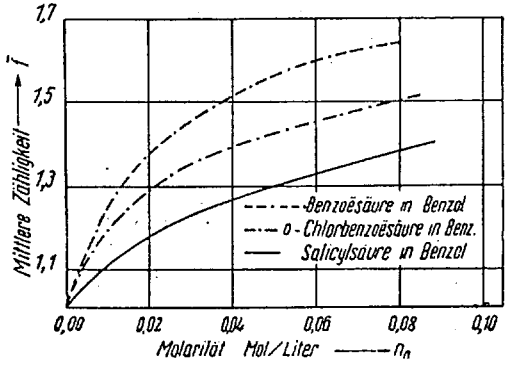


Fig. 6b. Abhängigkeit der mittleren Zähligkeit von der Konzentration in Benzol bei 80° (Monocarbonsäuren)

Mit Cyclohexan als Lösungsmittel liegen noch nicht hinreichend viel Messungen vor, als daß Aussagen über den Einfluß der Kettenlänge gemacht werden könnten. Dagegen liegt der Lösungsmitteleinfluß im erwarteten Sinn[12]: er ist wohl in erster Linie auf den durch verschieden große Solvatationswärme bedingten Unterschied von etwa 2 Kcal/Mol in der Wärmetönung der Doppelmolekülbildung in den beiden Lösungsmitteln zurückzuführen.

b) *Festigkeit der Übermolekülbildung*

Als Maß für die Festigkeit, mit der die Moleküle im Doppel-

Tab. 3

Gleichgewichtskonstanten K_{12} für die Doppelmolekülbildung der Benzoesäure in Benzol und Cyclohexan bei 6° und 80°

Substanz	K_{12} bei 6°	K_{12} bei 80°
Benzoesäure in Benzol . . .	0,00018	0,0097
Benzoesäure in Cyclohexan .	0,000085	0,00045

[12]) E. Steurer u. K. L. Wolf, Z. phys. Chem. (B) 39, 101 (1938).

molekül zusammengehalten sind, d. h. für die zur Lösung von 1 Mol Bindungen erforderliche Energie, diene die Wärmetönung der Reaktion:

$$\text{Säure} + \text{Säure} \rightarrow (\text{Säure})_2 .$$

Sie wird aus den obigen Messungen, zusammen mit Messungen der Gleichgewichtskonstanten bei der Schmelztemperatur (s. Tab. 3), über die Reaktionsisochore ermittelt zu 10,5 ± 1 Kcal/Mol Bindungen[13])[14]), wobei sich innerhalb des angegebenen Fehlers kein Unterschied bei Verwendung von Benzol und Cyclohexan als Lösungsmittel ergibt.

V. Die Dicarbonsäuren

a) *Grad der Übermolekülbildung.*

Monocarbonsäuren schließen sich infolge der gegenseitigen Absättigung je zweier Carboxylgruppen lediglich zu Doppelmolekülen zusammen. Bei den Dicarbonsäuren tritt eine solche Beschränkung nicht ein, da das Doppelmolekül und alle höherzähligen Übermoleküle stets wieder Träger von freien („nicht abgesättigten") Carboxylgruppen sind und somit in fortlaufender Kette weitere Moleküle und Übermoleküle anlagern können. Dementsprechend bilden die Dicarbonsäuren, wie Fig. 7 zeigt, Übermoleküle beliebiger Zähligkeit.

Bei der Octomethylendicarbonsäure $HOOC \cdot (CH_2)_8 \cdot COOH$ werden die in Fig. 7 dargestellten Meßergebnisse durch das Massenwirkungsgesetz dargestellt; dabei erweisen sich die verschiedenen, jeweils der Anlagerung eines weiteren Säuremoleküls entsprechenden Gleichgewichtskonstanten $K_{(x-1)x}$ gemäß dem oben erwähnten Spezialfall

$$K_{12} = K_{23} = K_{34} = \ldots K_{(x-1)x} \qquad (9\,a)$$

für alle Zähligkeiten f_x als gleich. Ein analoges Verhalten konnte bereits früher[15]) bei den Alkoholen und dem Fluorwasserstoff beobachtet und im Sinne des „fortlaufenden Schrittes" nach Kossel verstanden werden. Der Zahlenwert der Konstanten ist viermal kleiner als bei den Monocarbonsäuren. Entsprechend dem Umstand, daß die

[13]) Dohse u. Dunkel (Chem. Soc. **1930**, 2409) erhielten aus älteren Messungen von Beckmann für Benzoesäure in Benzol einen Wert von 5,6 Kcal/Mol Säure, d. h. von 11,2 Kcal/Mol Bindungen. Diesem Wert kommt eine geringere Genauigkeit zu, da die verwendeten Messungen keine Konstanz der Gleichgewichtskonstanten ergeben; die verhältnismäßig gute Übereinstimmung mit unserem Wert dürfte zufällig sein. Für den Gaszustand haben die Reaktionswärme der Doppelmolekülbildung Fenton u. Garner (Chem. Soc. **1930**, 694) bestimmt; s. a. McDougall (Am. Chem. Soc. **58**, 2585 [1936]).

[14]) Briegleb gibt in seinem Buch „Zwischenmolekulare Kräfte und Molekülstruktur" versehentlich den pro Mol Säureeinermoleküle gültigen halben Wert von 5,6 Kcal für ein Mol Bindungen an.

[15]) K. L. Wolf, H. Dunken u. K. Merkel, Z. phys. Chem. (B) **46**, 287 (1940); R. Mecke u. H. Kempter, ebenda, **46**, 229 (1940); G. Briegleb, Die Naturwiss. **29**, 420 u. 644 (1941).

Konstante K_{12}, wie die Messungen an den Monocarbonsäuren zeigten, von der Kettenlänge unabhängig ist, und daß ferner (bei gleichem Bindungs- und Solvatationszustand) die Aktivierungsenergie E_0 beide Male dieselbe ist, muß die Geschwindigkeitskonstante $k_{\leftarrow}$ der in der Abspaltung jeweils eines Säuremoleküls aus dem Übermolekülverband bestehenden (monomolekularen) Zerfallsreaktion in beiden Fällen als gleich groß angesetzt werden. Dann folgt aber, da

$$K_{12} = k_{\leftarrow}/k_{\rightarrow} \quad (11)$$

ist[16]), daß die Geschwindigkeitskonstante $k_{\rightarrow}$ der in der Anlagerung jeweils eines weiteren Moleküls bestehenden (bimolekularen) Bildungsreaktion im Falle der Dicarbonsäuren viermal größer ist als im Falle der Monocarbonsäuren. Diese setzt sich ihrerseits gemäß der Beziehung[16])

$$k_{\rightarrow} = \frac{1}{g} \cdot \frac{s}{N_L} \cdot e^{-E_0/RT} \quad (12)$$

aus einem sterischen Faktor 1/g, einem stoßmechanischen Faktor s/N_L und einem energetischen Faktor $e^{-E_0/RT}$ zusammen. Da von diesen drei Gliedern das zweite und dritte beide Male gleich sind, ist die Verschiedenheit der beiden Geschwindigkeitskonstanten offenbar dadurch bedingt, daß der sterische Faktor im Falle der Dicarbonsäuren viermal größer ist als im Falle der Monocarbonsäuren. Die Größe des sterischen Faktors schließlich hängt ihrerseits davon ab, wieviele von den molekularen Zusammenstößen, für welche die Säuremoleküle die erforderliche Aktivierungsenergie mitbringen, im Sinne der Reaktion erfolgreich

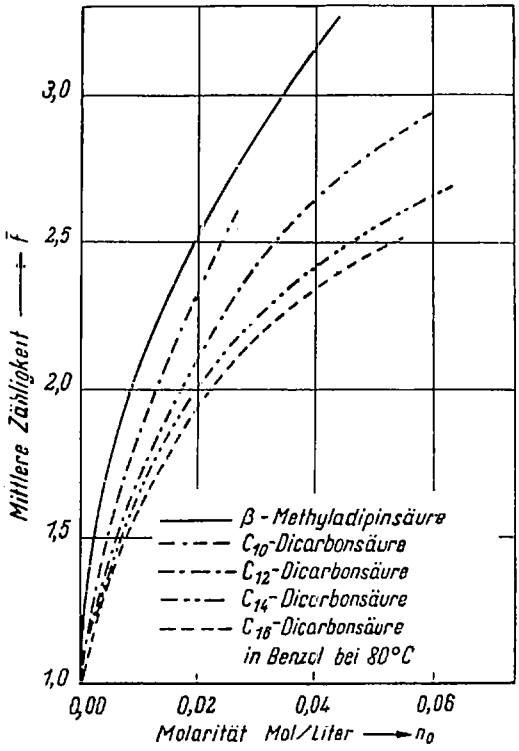


Fig. 7. Abhängigkeit der mittleren Zähligkeit von der Konzentration in Benzol bei 80° (Dicarbonsäuren)

[16]) K. L. Wolf, Theoretische Chemie, 2. Aufl., Leipzig 1948, S. 445.

sind, d. h. bei sonst gleichen Bedingungen von der Häufigkeit, mit welcher die für die Reaktion entscheidenden Gruppen, in unserem Falle also die Carboxylgruppen, einander im (erfolgreichen) Stoß begegnen. Da die Monocarbonsäuren nur je eine, die Dicarbonsäuren aber je zwei für die Reaktion günstige Stellen besitzen, muß bei sonst gleicher Stoßzahl die Zahl der günstigen Stöße im Falle der Dicarbonsäuren viermal größer sein als im Falle der Monocarbonsäuren. Daraus folgt aber, daß bei der Übermolekülbildung der Dicarbonsäuren die Geschwindigkeitskonstante $k_{\rightarrow}$ viermal größer, d. h. die Gleichgewichtskonstante K_{12} viermal kleiner sein muß als bei den Monocarbonsäuren. Somit dürfte in der Übermolekülbildung der Octomethylendicarbonsäure einer der wenigen Fälle vorliegen, in denen die im sterischen Faktor 1/g gefaßte relative Stoßausbeute für eine im flüssigen Zustand ablaufende Reaktion im Experiment erfaßt werden konnte.

b) *Die Konkurrenz der innermolekularen Assoziation*

Anders als die Octomethylendicarbonsäure verhalten sich die außerdem untersuchten Deca-, Dodeca- und Tetradecamethylendicarbonsäuren. Die Konstanten $K_{(x-1)x}$ zeigen hier einen deutlichen Gang mit der Konzentration. Sie werden mit wachsender Konzentration zunehmend größer, wachsen also mit steigender Zähligkeit (siehe Tab. 4). Die mit den

Tab. 4

Gleichgewichtskonstanten für die Übermolekülbildung der Dicarbonsäuren in Benzol bei 80°

Stoff	$K_{(x-1)x}$	Konz. bis zu der K berechnet wurde
Octomethylendicarbonsäure	0,006	0,025 Mol/L
Decamethylendicarbonsäure	0.0083—0,0096	0,05 ,,
Dodecamethylendicarbonsäure	0,0092—0,0127	0,05 ,,
Tetradecamethylendicarbonsäure	0,011 —0,014	0,05 ,,
β-Methyladipinsäure	0,004 —0,006	0,05 ,,

aus den gemessenen Kurven bei kleinen Säurekonzentrationen erhaltenen Werten der Konstanten $K_{(x-1)x}$ berechneten Kurven liegen dementsprechend bei höheren Konzentrationen über den gemessenen (s. Fig. 8). Das heißt aber, daß die Übermoleküle höherer Zähligkeit gegenüber denjenigen niederer Zähligkeit verglichen mit den entsprechenden Verhältnissen bei den Alkoholen benachteiligt erscheinen. Nun besteht bei den Dicarbonsäuren die Möglichkeit, daß sich die beiden CO-Gruppen eines Moleküls oder Übermoleküls unter Ringbildung intramolekular zusammenlagern. Eine solche Neigung zur innermolekularen Absättigung der polaren Carboxylgruppen muß sich aber, da die einmal gebildeten Ringe für die Kettenassoziation ausscheiden, in einen mit

wachsender Ringbildungstendenz fallenden Grade der Übermolekülbildung auswirken. Untersuchungen von K. Ziegler[17]) über Ringschlußreaktionen an unverzweigten Dicarbonsäuren mit 5—20 Kohlenstoffatomen haben nun gezeigt, daß die Ringe mit 5—8 C-Atomen etwa gleich leicht gebildet werden, dann aber ein bis zum Elferring anhalten-

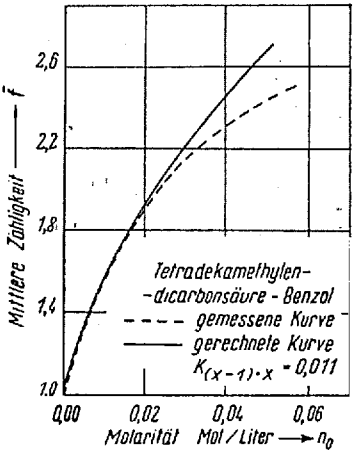


Fig. 8. Tetradekamethylendicarbonsäure in Benzol bei 80° (gemessene und berechnete Kurve)

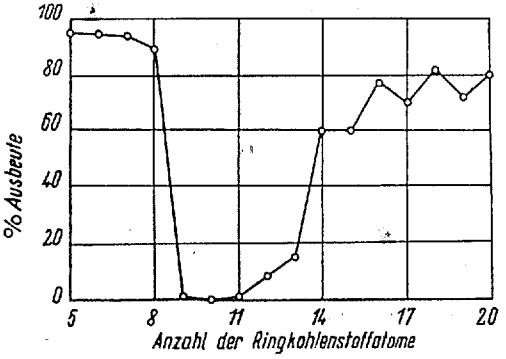


Fig. 9. Abhängigkeit der Ringbildungstendenz von der Kohlenstoffzahl

der schroffer Rückgang eintritt, dem schließlich eine mit wachsender Zahl der Ringkohlenstoffatome ansteigende Ringschluß-Bereitschaft folgt (s. Fig. 9). Entsprechend dieser von der Decamethylen-dicarbonsäure bis zur Tetradecamethylen-dicarbonsäure zunehmend stärkeren Konkurrenz zwischen innermolekularer und zwischenmolekularer Assoziation

Tab. 5

Gleichgewichtskonstanten für die Doppelmolekülbildung der Mono- und Dicarbonsäuren in Benzol bei 80°

Carbonsäuren	K_{12} 80° in Benzol
Stearinsäure	0,022
Palmitinsäure	0,020
Laurinsäure	0,027
Octomethylendicarbonsäure . . .	0,006
Decamethylendicarbonsäure . .	0.008
Dodecamethylendicarbonsäure .	0,009
Tetradecamethylendicarbonsäure	0,011

[17]) K. Ziegler, B. 67, 139 (1934).

nimmt der Grad der Übermolekülbildung nach Ausweis der in gleicher Folge steigenden K_{12}-Werte (s. Tab. 5) ab. Eine Verfolgung dieses Resultates nach der Seite von Ringen mit geringerer Zahl von Kohlenstoffatomen scheitert an der geringen Löslichkeit der diesbezüglichen Dicarbonsäuren in Benzol.

VI. Die Übermolekülbildung weiterer chemisch einheitlicher Stoffe

Die Ergebnisse der Molekulargewichtsbestimmungen an einigen weiteren Stoffen sind in Fig. 10 u. 11 sowie in Tab. 6 wiedergegeben. Wir entnahmen daraus:

Tab. 6

Gleichgewichtskonstanten K_{12} für die Doppelmolekülbildung bei 80°

Stoff	K_{12} bei 80° in Benzol	K_{12} bei 80° in Cyclohexan
Stearinsäure	$2{,}2 \cdot 10^{-2}$	$3{,}5 \cdot 10^{-3}$
Palmitinsäure	$2{,}0 \cdot 10^{-2}$	$4{,}1 \cdot 10^{-3}$
Laurinsäure	$2{,}7 \cdot 10^{-2}$	
o-Chlorbenzoesäure	$2{,}8 \cdot 10^{-2}$	
o-Oxybenzoesäure (Salicylsäure)	$5{,}6 \cdot 10^{-2}$	
Phenylessigsäure	$2{,}9 \cdot 10^{-2}$	
α-Oxyphenylessigsäure (Mandelsäure)	$2{,}8 \cdot 10^{-2}$	
Benzoesäure-Stearinsäure	$2{,}0 \cdot 10^{-2}$	
Benzoesäure	$0{,}97 \cdot 10^{-2}$	$4{,}51 \cdot 10^{-4}$
Octomethylendicarbonsäure	$6.0 \cdot 10^{-3}$	
Decamethylendicarbonsäure	$8{,}3 \cdot 10^{-3}$	
Dodecamethylendicarbonsäure	$9{,}2 \cdot 10^{-3}$	
Tetradecamethylendicarbonsäure	$1.1 \cdot 10^{-2}$	
β-Methyladipinsäure	$4{,}0 \cdot 10^{-3}$	
Octadecanol		2,0
Triphenylcarbinol	4,5	
β-Naphthol	3,0	
Dekamethylenglykol	0 8	
Benzamid	0,15	
β-Naphthylamin	4,7	
Benzophenon	2,2	
p-Nitrophenol	0,88	

Das Säureamid ist, wie die Monocarbonsäuren nur zu Doppelmolekülen assoziiert. Seine Neigung zur Bildung von Doppelmolekülen ist, da hier der Dipol tiefer im Molekül liegt, weniger ausgeprägt, aber doch stärker als beim Keton, Amin und Phenol, die innerhalb der Fehlergrenzen jeweils den gleichen linearen Anstieg der $(\overline{f}, n_0)$-Kurven zeigen (s. Fig. 10). Die verhältnismäßig starke Tendenz zur Doppelmolekülbildung und deren Ausschließlichkeit dürfte — in Analogie zum Verhalten der Carboxylgruppe — im Aufbau der Doppelamidgruppe be-

gründet sein, der diese befähigt, einen ähnlichen Sechsring zu bilden wie die Doppelcarboxylgruppe.

Die großen Unterschiede im Grad der Doppelmolekülbildung von Säuren und Alkoholen (Fig. 11) kommen in den Zahlenwerten der Gleichgewichtskonstanten K_{12} in einem Faktor 10^3 zum Ausdruck; sie dürften über die Beziehung

$$K = e^{-Q/RT} + C \quad (13)$$

überwiegend mit den verschieden großen Wärmetönungen Q der Reaktionen

$$2\,(RCOOH)_{solv.} = (RCOOH)_{2\,solv.} + 10 \text{ Kcal}$$

und

$$2\,(ROH)_{solv.} = (ROH)_{2\,solv.} + 5 \text{ Kcal}$$

in Verbindung zu bringen sein, wie denn eine Änderung von Q um 5 Kcal tatsächlich eine Änderung der Gleichgewichtskonstanten um drei Zehnerpotenzen zur Folge hat.

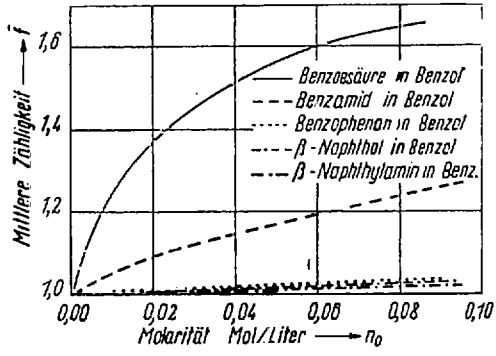


Fig. 10. Abhängigkeit der mittleren Zähligkeit von der Konzentration in Benzol bei 80°

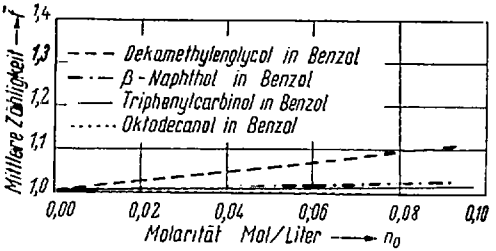


Fig. 11. Abhängigkeit der mittleren Zähligkeit von der Konzentration in Benzol bei 80°

Der primäre Alkohol (Octodekanol) bildet in Cyclohexan ($K_{12} = 2$) schwach Doppelmoleküle, in Benzol ist er dagegen bis zu der untersuchten Konzentration von 0,07 Mol im Liter bei 80° nicht merklich assoziiert; bei dem untersuchten tertiären Alkohol und dem Phenol in Benzol ist ein zwar schwacher, aber eindeutig linearer Anstieg mit der Konzentration zu beobachten (Fig. 11), aus dem nach (10) folgt, daß hier Doppelmolekülbildung besteht. Mit den Ergebnissen in Benzol stimmen Beobachtungen von E. G. Hoffmann in Tetrachlorkohlenstoff bei 20° überein, wonach der primäre Alkohol Methanol keine, t-Butanol und Phenol dagegen in schwachem Maße zweizählige Übermoleküle bilden[18]). Auf weitere Einzelheiten betreffend die, wie

[18]) E. G. Hoffmann, Z. phys. Chem. (B) **53**, 179 (1943).

eingangs gesagt wurde, bei Zimmertemperatur und größeren Konzentrationen bis zu hohen Zähligkeiten assoziierten Alkohole soll in anderem Zusammenhang a. a. O.[18a]) noch eingegangen werden.

VII. Uneinheitliche Übermoleküle

a) *Weitere Bezeichnungen und formale Zusammenhänge.*

Die im Vergleich zu den übrigen polaren Stoffen starke Neigung der Säuren zur Übermolekülbildung legt die Frage nahe, ob die im Säuredoppelmolekül zwischen Hydroxyl- und Carbonylgruppe bestehende Bindung durch besondere Stabilität ausgezeichnet oder ob, wie die Wärmetönungen[1]) der Doppelmolekülbildung bei den Säuren und Alkoholen vermuten lassen, die starke Assoziation der Säuren durch die im Doppelmolekül auftretende zweifache CO..HO-Bindung bedingt sei. Zur Klärung dieser Frage wurde die Übermolekülbildung von zwei in einem polaren Lösungsmittel gelösten Stoffen untersucht, bei denen die Bildung jeweils nur einer CO..HO-Bindung zu erwarten ist, also z. B. das Gemisch eines Ketons und eines Alkohols in einem dipolfreien Lösungsmittel.

Wenn im Verfolg dieses Zieles die Konzentrationsabhängigkeit der Molekulargewichte zweier gelöster Stoffe unter Anwendung des Massenwirkungsgesetzes quantitativ erfaßt werden soll, so müssen noch einige weitere Bezeichnungen eingeführt und einige neue Beziehungen abgeleitet werden. Es sollen bedeuten:

M_A	das	Mol.-Gewicht	des	Stoffes	A			
M_B	,,	,,	,,	,,	B			
n_{1A}	Mol.-Einermoleküle		,,	,,	A	im	Liter	
n_{1B}	,,	,,	,,	,,	B	,,	,,	
n_{2A}	,,	Doppelmoleküle	,,	,,	A	,,	,,	
n_{2B}	,,	,,	,,	,,	B	,,	,,	
n_{AB}	,,	Molekülverbindung	im	Liter.				

Ferner

$$n_{0A} = n_{1A} + 2n_{2A} + n_{AB} \tag{14a}$$

die Ausgangskonzentration von Stoff A in Mol Einermolekülen im Liter;

$$n_{0B} = n_{1B} + n_{2B} + n_{AB} \tag{14b}$$

die Ausgangskonzentration von Stoff B in Mol Einermolekülen im Liter;

$$n_A = n_{1A} + n_{2A} \tag{15a}$$

die tatsächlich bestehende, durch die Zahl selbständiger Teilchen molekularer Größe bestimmte Konzentration an Stoff A in Mol solcher Teilchen beliebiger Zähligkeit im Liter;

$$n_B = n_{1B} + n_{2B} \tag{15b}$$

[18a]) K. L. Wolf und R. Wolff, angew. Chemie (im Erscheinen).

die tatsächlich bestehende, durch die Zahl selbständiger Teile molekularer Größe bestimmte Konzentration an Stoff B in Mol solcher Teilchen beliebiger Zähligkeit im Liter;

$$K_{12A} = \frac{n_{1A}^2}{n_{2A}} \tag{16a}$$

die Gleichgewichtskonstante für die Doppelmolekülbildung des Stoffes A;

$$K_{12B} = \frac{n_{1B}^2}{n_{2B}} \tag{16b}$$

die Gleichgewichtskonstante für die Doppelmolekülbildung des Stoffes B;

$$K_{AB} = \frac{n_{1A} \cdot n_{1B}}{n_{AB}} \tag{16c}$$

die Gleichgewichtskonstante für die Bildung der Molekülverbindung AB;

$$\overline{f}_A = \frac{n_{0A}}{n_A} \tag{17a}$$

die mittlere Zähligkeit des Stoffes A;

$$\overline{f}_B = \frac{n_{0B}}{n_B} \tag{17b}$$

die mittlere Zähligkeit des Stoffes B.

Das mittlere Molekulargewicht

$$\overline{M} = \frac{\sum n_i \cdot M_i}{\sum n_i}$$

ist dann, wenn zwei Stoffe, die unter- und miteinander nur Doppelmoleküle bilden, in Lösung sind, gegeben zu

$$\overline{M} = \frac{n_{1A} M_A + 2n_{2A} M_A + n_{1B} M_B + 2n_{2B} M_B + n_{AB} (M_A + M_B)}{n_{1A} + n_{2A} + n_{1B} + n_{2B} + n_{AB}} \tag{18a}$$

oder unter Berücksichtigung von (14)

$$M = \frac{M_A n_{0A} + M_B n_{0B}}{n_{1A} + n_{2A} + n_{1B} + n_{2B} + n_{AB}} \tag{18b}$$

Für gleiche Ausgangskonzentrationen, d. h. für gleichmolare Mengen von Stoff A und Stoff B ($n_{0A} = n_{0B}$) wird

$$\overline{M} = \frac{n_{0A} (M_A + M_B)}{n_{1A} + n_{2A} + n_{1B} + n_{2B} + n_{AB}} \tag{19}$$

Die mittlere Zähligkeit $\overline{f}$ ist, da hier das einfache Molekulargewicht gleich dem arithmetischen Mittel aus den Einzelmolekulargewichten M_A und M_B ist, in Analogie zu Gl. (7) gegeben zu

$$\overline{f} = \frac{\overline{M}}{(M_A + M_B)/2} = \frac{2 n_{0A}}{n_{1A} + n_{2A} + n_{1B} + n_{2B} + n_{AB}} \tag{20a}$$

oder zu

$$\overline{f} = \frac{2\,(n_{1A} + 2n_{2A} + n_{AB})}{n_{1A} + n_{2A} + n_{1B} + n_{2B} + n_{AB}} \tag{20b}$$

oder schließlich unter Berücksichtigung von (17) zu

$$\overline{f} = \frac{2\,(n_{1A} + 2/K_{12A} \cdot n_{1A}^2 + n_A \cdot n_B / K_{AB})}{n_{1A} + 1/K_{12A}\, n_{1A}^2 + n_{1B} + 1/K_{12B}\, n_{1B}^2 + n_A \cdot n_B / K_{AB}} \tag{21}$$

Soll aus dieser Gleichung, in der die Konstanten K_{12A} und K_{12B} aus früheren Untersuchungen bekannt sind, die Gleichgewichtskonstante K_{AB} der Molekülverbindung ermittelt werden, so kann das grundsätzlich nach dem gleichen Verfahren geschehen, das von H. Dunken[19]) für die gleichzeitige Bildung von Zweier- und Dreiermolekülen beschrieben wurde. Es werden für n_{1A} bzw. n_{1B} Werte vorgegeben und für K_{AB} beliebig angenommene Werte solange variiert, bis die nach der Gleichung vom Typus (21) berechneten $(\overline{f}, n_0)$-Kurven mit den experimentellen Kurven zur Deckung gebracht sind. Dann besteht hier aber noch die Schwierigkeit, daß die zu den angenommenen n_{1A}- bzw. n_{1B}-Werten gehörigen n_{1B}- bzw. n_{1A}-Werte nicht bekannt sind. Nun ist, wenn die Ausgangskonzentrationen n_{0A} bzw. n_{0B} an Stoff A und Stoff B gleich sind,

$$n_{1A} + 2n_{2A} + n_{AB} = n_{1B} + 2n_{2B} + n_{AB} \tag{22a}$$

oder

$$n_{1A} + 2n_{2A} = n_{1B} + 2n_{2B} \tag{22b}$$

woraus über Gl. (17) folgt, daß in diesem Spezialfall

$$n_{1A} + 2/K_{12A} \cdot n_{1A}^2 = n_{1B} + 2K_{12B} \cdot n_{1B}^2 \tag{23}$$

sein muß.

In dieser Gleichung ist, wenn für n_{1A} Werte angenommen werden, nur noch der Wert von n_{1B} unbekannt. Dieser kann entweder durch Auflösen der quadratischen Gleichung oder einfacher durch ein graphisches Verfahren ermittelt werden.

Für den Fall, daß Stoff A und Stoff B keine Verbindung miteinander bilden, die Konstante K_{AB} also unendlich groß ist, wird

$$\overline{M} = \frac{n_{1A} M_A + 2n_{2A} M_A + n_{1B} M_B + 2n_{2B} M_B}{(n_{1A} + n_{2A}) + (n_{1B} + n_{2B})} \tag{24a}$$

oder unter Beachtung von (14) und (15)

$$\overline{M} = \frac{M_A\, n_{0A} + M_B\, n_{0B}}{n_A + n_B} \tag{24b}$$

Sind die Ausgangskonzentrationen von A und B wieder gleich, so wird schließlich

$$\overline{M} = \frac{n_{0A}\,(M_A + M_B)}{n_A + n_B} \tag{25}$$

Nach (17) folgt daraus schließlich

$$\overline{M} = \frac{n_{0A}\,(M_A + M_B)}{n_{0A}/\overline{f}_A + n_{0B}/\overline{f}_B} \tag{26}$$

[19]) H. Dunken, Z. phys. Chem. (B) 45, 209 (1940).

und

$$\bar{f} = \frac{\bar{M}}{(M_A + M_B)/2} = \frac{2n_{0A}}{n_{0A}(1/\bar{f}_A + 1/\bar{f}_B)} \tag{27a}$$

oder

$$\bar{f} = \frac{2\bar{f}_A \cdot \bar{f}_B}{\bar{f}_A + \bar{f}_B}. \tag{27b}$$

b) *Ergebnisse.*

Zur Klärung der zuletzt aufgeworfenen Frage wurden Gemische von ß-Naphthol und Benzoesäure sowie von Benzophenon und Decamethylenglykol in Benzol als Lösungsmittel untersucht. Wenn für den hohen Assoziationsgrad der Säuren vorzüglich die im Säuredoppelmolekül vorliegende zweifache CO..HO-Bindung verantwortlich sein soll, dürften ß-Naphthol und Benzoesäure bzw. Benzophenon und Decamethylenglykol nicht stärker miteinander assoziiert sein als z. B. die Alkohole in Benzol, da in deren uneinheitlichen Übermolekülen („Molekülverbindungen") jeweils nur eine CO..HO-Bindung besteht, zu deren Sprengung etwa die gleiche Energie erforderlich wäre wie zur Lösung einer OH..OH-Bindung. Die Untersuchung der genannten Gemische ergab, daß sie wesentlich schwächer assoziiert sind als die Säuren untereinander. Die Gleichgewichtskonstanten der Molekülverbindungen liegen bei Werten oberhalb von 3 und stimmen mit den an den Alkoholen in Benzol gefundenen Konstanten gut überein. Die einzelne CO..HO-Bindung ist also nicht stabiler als die OH..OH-Bindung, die ausgeprägte Fähigkeit der Säuren zur Übermolekülbildung beruht tatsächlich auf der im Säuredoppelmolekül gleichzeitig bestehenden Bindung zwischen je zwei Carboxyl- und Hydroxylgruppen[20]).

In Ergänzung dieses Ergebnisses wurde ein Gemisch von Benzoesäure und Stearinsäure in Benzol als Lösungsmittel untersucht. Wenn nämlich die auf Grund der Untersuchungen an den Monocarbonsäuren gebildeten Vorstellungen, daß im wesentlichen Dipol-Richtkräfte für die Stärke der Übermolekülbildung ausschlaggebend seien, zutreffen, so muß für die Reaktion

$$C_6H_5COOH + CH_3(CH_2)_{16}COOH = C_6H_5C\overset{OH\,..\,O}{\underset{O\,..\,HO}{}}C(CH_2)_{16}CH_3$$

eine Gleichgewichtskonstante von der gleichen Größenordnung gefunden werden wie für die Doppelmolekülbildung der chemisch einheitlichen Monocarbonsäuren. Tatsächlich stimmt der für die Molekülverbindung gefundene Wert der Gleichgewichtskonstanten — er beträgt nach Tab. 6 $2{,}0 \cdot 10^{-2}$ — mit den bei den Monocarbonsäuren gefundenen Werten hinreichend überein. In dem Gemisch Benzoesäure-Stearin-

[20]) Daß die Säuren bei Lösung in Alkoholen trotz der geringen Übermolekülbildung zwischen den Molekülen der beiden Stoffe fast völlig entassoziiert sind, ist daraus zu verstehen, daß durch den großen Alkoholüberschuß das Gleichgewicht stark zu Gunsten der Molekülverbindung (Säure-Alkohol) verschoben wird.

Tab. 7

Prozentuale Verteilung der in Benzol gelösten Stearin- und Benzoesäure auf die 5 Molekülsorten bei verschiedenen Konzentrationen (bei 80°)

$2n_0$	% Benzoesäure Einermolek.	% Benzoesäure Doppelmolek.	% Stearinsäure Einermolek.	% Stearinsäure Doppelmolek.	% Stearinsäure Benzoesäure Doppelmolek.
0,0060	33,0	13,2	38,0	7,9	7,6
0,0106	28,1	16,8	33,2	11,2	10,3
0,0231	22,6	21,6	27,2	15,6	13,6
0,0400	17,5	24,5	23,0	19,3	15,8
0,0604	14,9	26,8	19,8	21,7	16,8
0,0873	12,6	27,7	17,4	23,6	18,7

n_0 = Molarität an COOH-Gruppen

säure in Benzol liegen also fünf verschiedene Molekül- und Übermolekülsorten vor, nämlich Benzoesäure-Einer- und Doppelmoleküle, Stearinsäure-Einer- und -Doppelmoleküle und die aus einem Stearinsäure- und einem Benzoesäuremolekül gebildete Molekülverbindung. Die zu ermittelnde Zusammensetzung der Lösung aus diesen fünf Molekülsorten gibt in Abhängigkeit von der Konzentration Tab. 7 wieder.

Für Gemische von Monocarbonsäuren und Dicarbonsäuren kann die Berechnung der Konstanten der Molekülverbindung nicht durchgeführt werden, da die Dicarbonsäure Übermoleküle höherer Zähligkeit bildet, obige Rechnung dagegen nur für Stoffe abgeleitet wurde, die nur zu Doppelmolekülen assoziieren. Es ist aber möglich, aus der Konzentrationsabhängigkeit der mittleren Zähligkeit der Monocarbonsäure und Dicarbonsäure in Benzol nach Gl. (27) die Kurve zu berechnen, die vorläge, wenn sich keine Molekülverbindung bilden würde. Wie Fig. 12 zeigt, welche die Ergebnisse an einem solchen Gemisch darstellt, weicht die gemessene Kurve von der unter diesen Bedingungen berechneten in dem Sinne ab, daß die gemessene Kurve über der berechneten liegt, das heißt aber, daß die Monocarbonsäure und Dicarbonsäure — wie nicht anders zu erwarten war — in Lösung Verbindungen miteinander bilden.

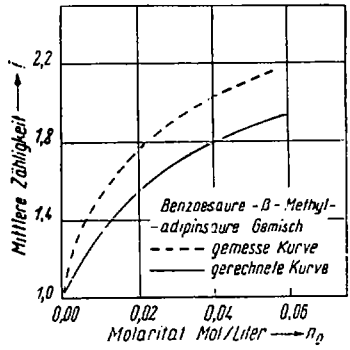


Fig. 12. Mittlere Zähligkeit $\bar{f}$ eines Gemisches von Benzoesäure und β-Methyladipinsäure in Benzol bei 80°.

(Abgeschlossen am 26. Februar 1949)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg Obb.; für den Anzeigenteil: Anton Burger, Weinheim/Bergstr. — Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstr. Printed in Germany. — Druckerei G. Braun GmbH., Karlsruhe.

Philopharm-
ARZNEIMITTEL

HAEMOFERTAN
Leicht resorbierbares Antianaemicum mit Eisen, Histidin und Tryptophan.

CALCIOGLOBIN
Zur Nahrungsergänzung mit sämtlichen lebensnotwendigen Mineralsalzen und Spurenelementen im optimalen Verhältnis.

ROBOFERTAN
Wohlschmeckendes Aufbaumittel und Roborans, leicht resorbierbar für Kinder und Kranke.

Philopharm Chem.-pharm. Fabrik, Quedlinburg am Harz

Lieferbar ist:

L. und A. Kofler

MIKRO-METHODEN

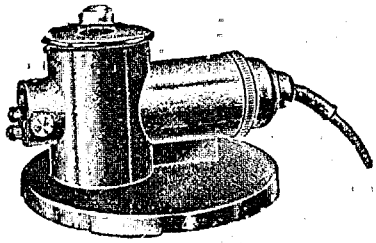
zur Kennzeichnung organischer Stoffe und Stoffgemische

205 Seiten mit 109 Abbildungen und zahlreichen Tabellen
1945 Gebunden DM 14.-

Das vorliegende Buch stellt eine Erweiterung der vergriffenen Monographie von L. Kofler, „Mikromethoden zur Kennzeichnung organischer Substanzen" dar. (Beiheft Nr. 46 z. d. Ztschr. des VDCh. 1942.) Die Erweiterung betrifft, abgesehen von den quantitativen Analysen von Gemischen, vor allem die von A. Kofler bearbeiteten Abschnitte über Polymorphie, Isomorphie, thermische Analyse, Dreistoffsysteme, Quasieutektische Synkristallisation und flüssige Kristalle.

VERLAG CHEMIE, G.M.B.H.
Weinheim/Bergstraße und Berlin-Friedenau, Kaiserallee 89

Lichtelektrisches Becherglas-Kolorimeter



mit Reagenzglas-Einsatz

kurzfristig lieferbar

ebenso Photoelemente, Luxmeter und Ultra-Relais

DR. B. LANGE

Spezialfabrik lichtelektrischer Zellen und Apparate · Berlin-Zehlendorf, Hermannstr. 14-18 · Tel. 848122

CHEMIKALIEN

für Pharmazie und Technik

REAGENZIEN

in höchster Reinheit

FIXANAL-SUBSTANZEN

für die Maßanalyse

RIEDEL-DE HAËN A.-G. SEELZE BEI HANNOVER

SÄUREschutzBAU HOTTELET & CO K.G.

BERLIN-ZEHLENDORF · MÖLLERPFAD 5 · TEL. 731429

Alle den Anzeigenteil betreffenden Anfragen und Zuschriften sind ausschließlich zu richten an: Verlag Chemie, GmbH., Anzeigenverwaltung, Weinheim/Bergstraße

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

—

BAND 563 · HEFT 3

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

Liebigs Annalen der Chemie · Weinheim / Bergstr. 1949 · Band 563 · Heft 3 · Seiten 177 — 244

Inhalt

Hans Herloff Inhoffen, Georg Stoeck und Enno Lübcke, Totalsynthese des 1′,6-Dimethyl-1,2-benzanthracens und des 1′,5,6-Trimethyl-1,2-benzanthracens (mit 1 Figur im Text) 177

Heinz Gehlen, Über N^3-Cyan-säurehydrazide und ihre Umwandlung in 1,2,4-Triazolone-3 185

Dietrich Jerchel und Hans Fischer, Diphenyl-substituierte Formazane und Tetrazoliumsalze (mit 1 Figur im Text) 200

Dietrich Jerchel und Hans Fischer, Über Diformazane und Ditetrazoliumsalze (mit 1 Figur im Text) 208

Feodor Lynen und Helmut Holzer, Über den aeroben Phosphatbedarf der Hefe. II. Die Umsetzung von Butylalkohol und Butyraldehyd (mit 9 Figuren im Text) 213

Hermann Engelhard, Heinz Schilfarth und Heinz-Günther Kaul, Die Oberflächenspannung aliphatischer Oxysäureester (mit 3 Figuren im Text) 239

Für die Herren Mitarbeiter zur Beachtung

Eine wissenschaftliche Zeitschrift kann bei gleichen Herstellungskosten ihren Lesern um so mehr bringen, je knapper die einzelnen Beiträge in der Abfassung gehalten sind. Kürze der Darstellung ist dem Verständnis förderlicher als ungehemmte Weitschweifigkeit. Auf lange historische Einleitungen, wiederholte Beschreibung schon geschilderter Operationen, auf die liebevolle Charakterisierung an sich nebensächlicher Substanzen aus parallelen Reihen sollte verzichtet werden. Hier ist gedrängte Zusammenfassung im Lapidarstil am Platze.

Die Redaktion behält sich vor, Manuskripte, die den angedeuteten Grundsätzen entgegenlaufen, dem Autor zur Kürzung zurückzusenden.

Abhandlungen, deren Inhalt, wenn auch nur teilweise, schon an anderer Stelle veröffentlicht worden ist oder veröffentlicht werden soll, werden nicht aufgenommen.

Es wird besonders gebeten, die Korrekturen rasch zu erledigen. Nur dann ist das schnelle Erscheinen der Abhandlungen gewährleistet. Verzögerte Korrekturen führen zur Zurückstellung des betr. Beitrages.

Zusammengesetzte Namen sollen der Übersichtlichkeit wegen schon im Manuskript unter Anwendung von Trennungsstrichen wiedergegeben werden, z. B. Methyl-naphthyl-keton, nicht „Methylnaphthylketon".

Formeln, die wiederkehren, werden zweckmäßig mit römischen Ziffern numeriert, die einen einfachen Hinweis gestatten.

Bei der Wiedergabe der Analysen ist im allgemeinen von der Ausführung der Belegzahlen Abstand zu nehmen.

Zitate von Zeitschriften werden nach dem jetzt allgemein eingeführten Brauch abgekürzt.

Die Redaktion

Liebigs Annalen erscheinen in Bänden zu je drei Heften. Die Redaktion besorgt Prof. Heinrich Wieland, (13b) Starnberg, Obb., Schießstättstraße 12.

50 Sonderabzüge werden den Verfassern kostenlos geliefert.

Abonnementspreis je Band 15,— DM zuzügl. Versandkosten.

Copyright 1949 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer: Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstr. — Printed in Germany. — Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten.

Ausgegeben am 15. Juni 1949.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

563. Band

Totalsynthese des 1',6-Dimethyl-1,2-benzanthracens und des 1',5,6-Trimethyl-1,2-benzanthracens

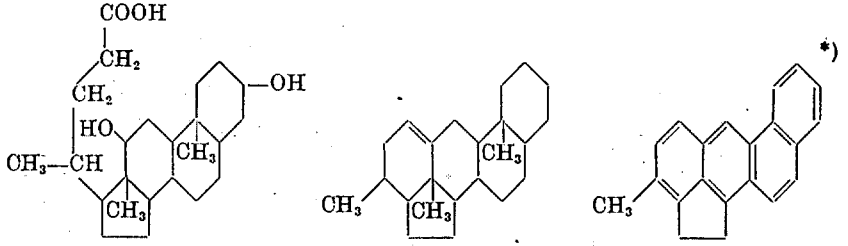
Von *Hans Herloff Inhoffen, Georg Stoeck* und *Enno Lübcke.*

(Aus dem Organisch-chemischen Institut der Technischen Hochschule Braunschweig)

(Mit 1 Figur im Text)

(Eingegangen am 31. Januar 1949)

Die Überführung der Desoxycholsäure (I) über das Dehydronorcholen (II) in das hochcancerogene Methylcholanthren (III)[1]) hat den Gedanken nahegelegt, daß unter Umständen auch im menschlichen und tierischen Organismus krebserregende Stoffe (z. B. III) aus Sterinen und Gallensäuren entstehen könnten. Nachdem es gelungen ist, auch Cholsäure und besonders Cholesterin in Methylcholanthren überzuführen[2]), ist anzunehmen, daß aus allen Steroiden mit einer entsprechenden aliphatischen Seitenkette am C-Atom 17 Methylcholanthren unter bestimmten energischen Dehydrierungsbedingungen erhalten werden kann. Hinsichtlich



I II III

der Vermutung eines ähnlichen Dehydrierungsverlaufes in der menschlichen und tierischen Zelle müßte man annehmen, daß der Organismus

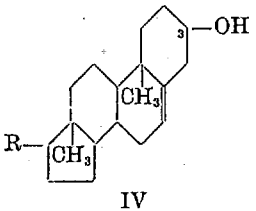
[1]) H. Wieland und E. Dane, H. 219, 243 (1933).

[2]) Zusammfassung: J. W. Cook, Chemistry and Cancer, London (1943).

*) Abweichend von der üblichen Schreibweise für Steroide wurde die obige verwendet, um die konstitutionelle Beziehung der fünfkernigen Verbindungen zum Benzanthracen augenfällig zu machen.

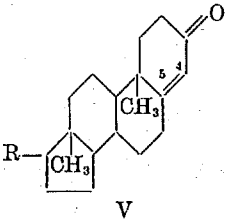
unter bestimmten Bedingungen imstande ist, Dehydrierungen durchzuführen. Dem entgegen stehen die extremen Reaktionsbedingungen, die zur Bildung des Methylcholanthrens in vitro notwendig sind, so daß mit großer Wahrscheinlichkeit der Verlauf in vivo ein anderer sein müßte.

Einer der Gründe für die große Stabilität des hydroaromatischen Steroidskelettes und damit für die extremen Bedingungen einer Aromatisierung sind ohne Zweifel die beiden angulären Methylgruppen an den C-Atomen 10 und 13. Nachdem nun bei dem im Ring A zweifach ungesättigten Sterinketon (VI) der Ring A durch *Methylwanderung* unter wesentlich milderen Bedingungen aromatisiert werden konnte (VII[3]), wäre zu diskutieren, ob nicht die Einleitung für eine totale Dehydrierung des Steroidskelettes in vivo durch eine solche Aromatisierung des Ringes A, nämlich unter Methylwanderung, gegeben sein könnte. Ein möglicher Weg wäre dann der folgende:



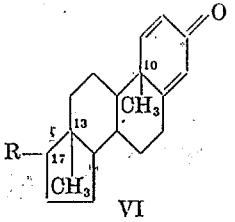
IV

Cholesterin



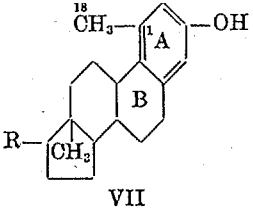
V

Cholestenon



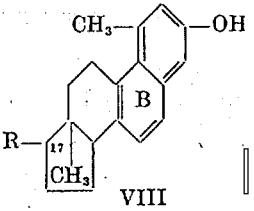
VI

Cholestadienon

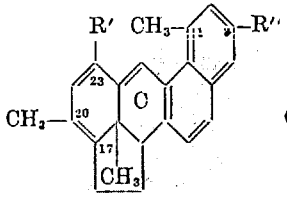


VII

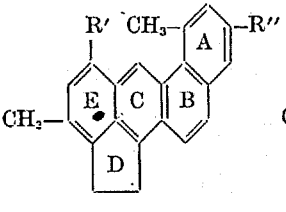
Sterinphenol



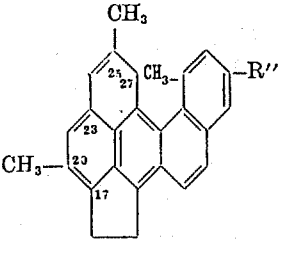
VIII



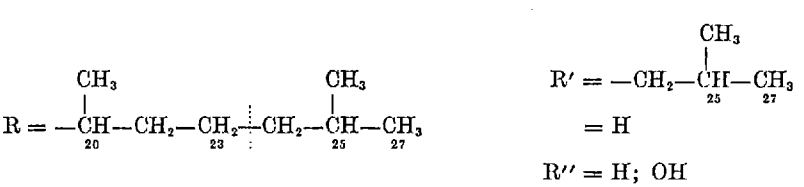
IX



X



XI



Aus dem Sterin IV mit der Seitenkette R könnte über das Keton V durch partielle Dehydrierung das 3-Keto-dien VI und hieraus unter Wanderung der C_{10}-Methylgruppe an das C-Atom 1 das bereits bekannte Sterinphenol[3]) mit aromatischem Ring A entstehen, VII. Während die Annahme einer Umwandlung des einfach ungesättigten Ketons V in das zweifach ungesättigte Keton VI nicht zellunmöglich erscheint, liegen hinsichtlich einer Aromatisierung durch Methylgruppen-Wanderung VI → VII noch keine diesbezüglichen Erfahrungen vor. Nach dieser „einleitenden Aromatisierung" stünde einer völligen Dehydrierung des Ringes B nichts mehr im Wege, VII → VIII. Ein anschließender Ringschluß und weitere Dehydrierung ergäbe dann einen Stoff IX, für dessen restlose Aromatisierung zum Dimethylcholanthren X noch die Eliminierung der angulären Methylgruppe an C_{13} notwendig wäre. Die Fragen, ob ein Körper mit der Konstitution IX schon selbst krebserregende Eigenschaften besitzt und ob er unter bestimmten physiologischen Bedingungen in der Zelle in das Dimethylcholanthren umgewandelt werden kann, harren noch der Beantwortung. Ein nochmaliger Ringschluß vermittels der restlichen C_4-Seitenkette R', wie ihn W. Bergmann diskutiert hat[4]), würde zu einem theoretisch möglichen Endprodukt der Sterin-dehydrierung, zum Trimethyl-steranthren (XI) führen.

In dem obigen Reaktionsschema muß die Umwandlung IV → V als physiologisch möglich angesehen werden, nachdem Cholestenon als Produkt des Cholesterin-Stoffwechsels gefaßt werden konnte[5]). Desgleichen ist die Dehydrierung VII → VIII als zellmöglich anzusprechen im Hinblick auf den Befund, daß vom Pferd neben Oestron auch Equilin und Equilenin ausgeschieden werden[6]).

In dem vorstehenden hypothetischen Reaktionsschema IV → X sind die beiden Grundgedanken die „einleitende Aromatisierung" des Ringes A unter Methylwanderung und die schon mehrfach diskutierte vollständige Dehydrierung nebst Ringschluß. Ob die Eliminierung der phenolischen OH-Gruppe an 3 zellmöglich ist, scheint fraglich, nachdem Boyland und Shoppee[7]) gefunden haben, daß an Ratten

[3]) Zusammenfassung: H. H. Inhoffen, Ang. Chem. 53, 473 (1940), 59, 207 (1947).
[4]) W. Bergmann, Z. Krebsforschg. 48, 546 (1939).
[5]) R. Schoenheimer und D. Rittenberg, Science, New York (N. S.) 82, 156 (1935).
[6]) A. Girard, G. Sandulesco, A. Fridenson und J. J. Rutgers, C. R. 195, 981 (1932).
[7]) Chem. Soc. 801 (1947).

und Kaninchen gefüttertes 1,2,5,6-Dibenz-anthracen als 4′,8′-Dioxy-1,2,5,6-dibenz-anthracen und Benzpyren als 8-Oxybenzpyren ausgeschieden wird.

Bezüglich der phenolischen Hydroxylgruppe sei daran erinnert, daß dieses Hydroxyl im Sterinphenol (VII) und im 1-Methyl-östradiol (VII, R = OH) in eigenartiger und bislang unerklärlicher Weise von der m-ständigen Methylgruppe beeinflußt wird: beide Phenole sind alkaliunlöslich und wurden daher als Kryptophenole angesprochen. Darüber hinaus hat das Östradiol-molekül durch den Eintritt des Methyls in m-Stellung zur Hydroxylgruppe seine östrogene Wirksamkeit völlig eingebüßt. Es erhebt sich somit die weitere Frage, ob etwa ein spezieller Einfluß gerade dieser Methylgruppe dahingehend möglich ist, daß neben einem Kohlenwasserstoff X auch das entsprechende Phenol (R″ = OH) cancerogene Eigenschaften aufweist.

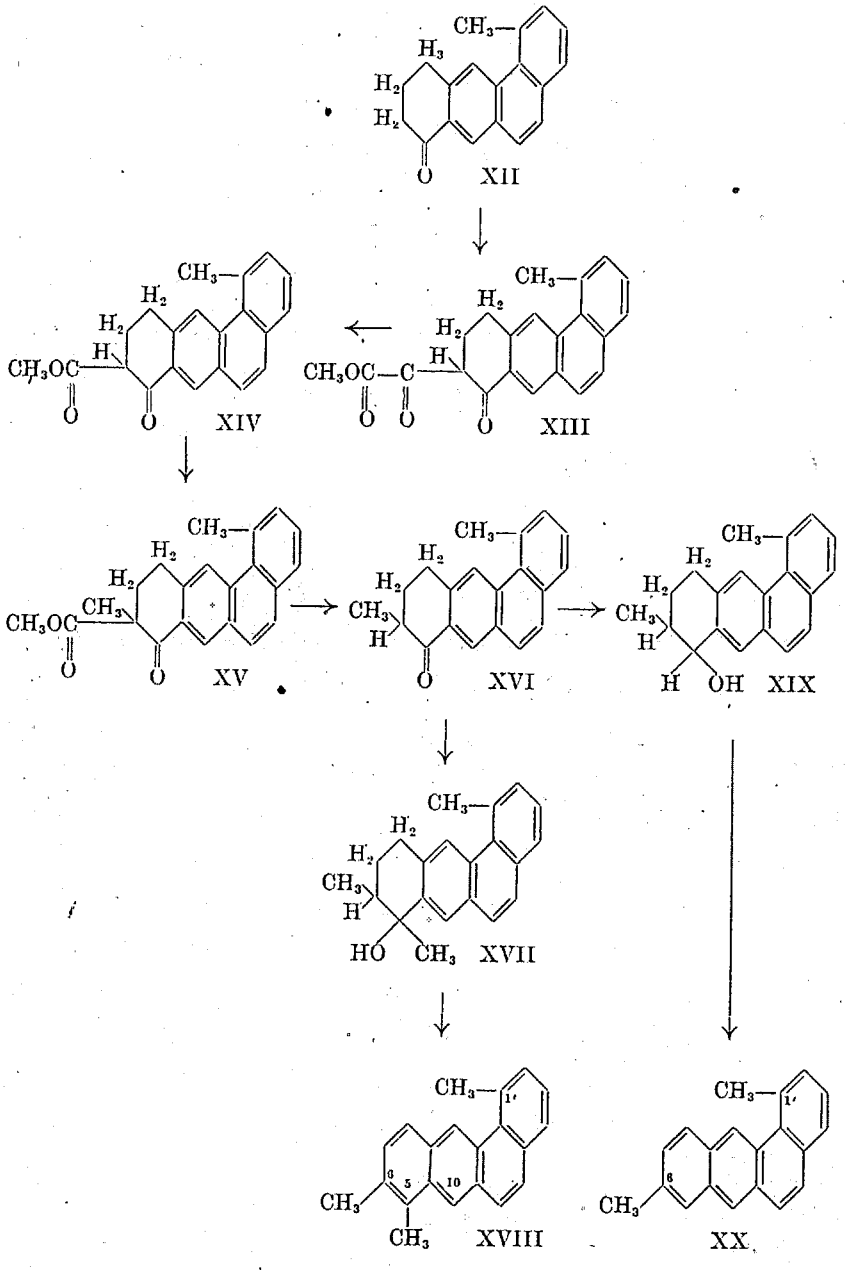
Wir haben für die diskutierten Reaktionen das Cholesterin herangezogen, da es im Organismus erheblich weiter verbreitet ist als die Gallensäuren. Während aus Gallensäuren nach obigem Schema ein Dimethyl-cholanthren (X, R′ = H) entstehen sollte, müßte man beim Cholesterin, infolge seiner längeren Seitenkette, am C-Atom 23 des Cholanthrenmoleküls einen Isobutylrest erwarten. Nur ganz energische bzw. besondere Reaktionsbedingungen können eine Abspaltung dieser C_4H_9-Gruppe verständlich erscheinen lassen. Somit ergibt sich hier eine letzte Frage, ob die Grundgerüste IX und X auch dann noch cancerogen sind, wenn sie außer durch die beiden Methylgruppen an 1 und 20 auch noch durch Hydroxyl an 3 und Isobutyl an 23 substituiert sind.

Wir haben nun versucht, das Dimethylcholanthren X aus Gallensäuren darzustellen sowie auch synthetisch aufzubauen; beide Versuche haben noch nicht zum Ziel geführt: Die Synthese konnte nicht restlos zum Abschluß gebracht werden, da die Anfügung des Fünfringes an die Verbindung XIX bisher nur mit sehr schlechten Ausbeuten verläuft.

Auf dem Wege zum obigen Dimethylcholanthren konnten jedoch gleichzeitig das 1′,6-*Dimethyl*-1,2-*benzanthracen* (XX) und das 1′,5,6-*Trimethyl*-1,2-*benzanthracen* (XVIII) dargestellt werden. Sie interessieren als bisher unbekannte substituierte Benzanthracene, deren cancerogene Wirkung spezifisch von den Substituenten abhängt. Das Trimethyl-benzanthracen kommt gleichzeitig dem gesuchten Dimethylcholanthren nahe, nachdem Fieser und Newman gefunden haben, daß nicht der geschlossene Fünfring für die krebserregende Wirksamkeit notwendig ist, sondern nur eine Substitution an den C-Atomen 5 und 10[8]).

[8]) Amer. chem. Soc. 38, 2376 (1936).

Die Synthese wurde wie folgt durchgeführt:



Vom Naphthalin ausgehend wurde über 7 Zwischenstufen das Keton XII aufgebaut, das nach Kondensation mit Oxalsäure-dimethylester das Glyoxalat XIII ergab. Aus XIII entsteht durch Abspaltung von CO die Carbo-methoxyverbindung XIV, die nach Methylierung XV ergibt. Die Substanz XV ist ein β-Ketosäureester und gibt bei der Ketonspaltung die Verbindung XVI. Aus XVI entsteht durch Grignardierung XVII und hieraus durch Dehydrierung das 1′,5,6-Trimethyl-1,2-benzanthracen XVIII. In einem zweiten Weg wurde XVI nach Meerwein-Ponndorf zum Alkohol XIX reduziert und dieser zum 1′,5-Dimethyl-1,2-benzanthracen XX dehydriert.

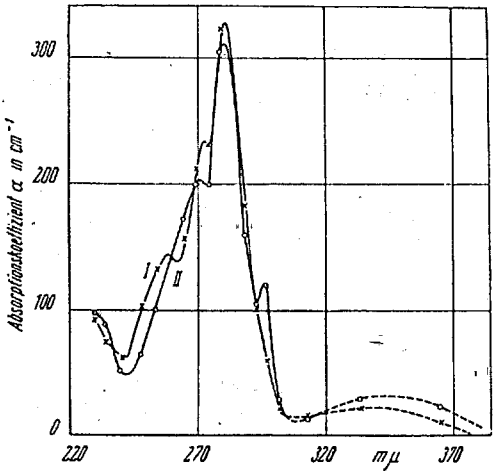


Fig. 1

I ×−×−× 1′,6-*Dimethyl*-1,2-*benzanthracen*
II o−o−o 1′,5,6-*Trimethyl*-1,2-*benzanthracen*

Aus XIX wurden die Chlorwasserstoff- und Bromwasserstoffester dargestellt. Jedoch ergaben Versuche, mit Natriummalonester zu kondensieren, so geringe Ausbeuten, daß der Fünfring nicht ankondensiert werden konnte.

Die Einzelheiten der Synthese sind im experimentellen Teil wiedergegeben. Das Spektrum der Substanzen XX und XVIII zeigt Fig. 1. Die physiologische Prüfung ist noch nicht abgeschlossen.

Experimenteller Teil

1′-*Methyl*-5-*keto*-5,6,7,8-*tetrahydro*-1,2-*benzanthracen* (XII)

Die Darstellung der obigen Verbindung verlief ohne wesentliche Abänderungen nach den folgenden Literaturangaben: β-Naphthoylpropionsäure[9]), γ-(2-Naphthyl-)-buttersäure[10,11]), 4-Keto-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren[12]), 4-Oxy-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren[13]), 4-Methyl-phenanthren[13]), β-(3-(5-Methyl)-phenanthroyl)-propionsäure[14]), γ-(3-(5-Methyl)-phenanthryl)-buttersäure[10,11]), 1′-Methyl-5-keto-5,6,7,8-tetrahydro-1,2-benzanthracen[14]).

[9]) R. D. Haworth, Chem. Soc. 1125 (1932).
[10]) A. L. Wilds und W. J. Close, Am. Chem. Soc. 68, 84 (1946).
[11]) E. L. Martin, Am. Chem. Soc. 58, 1438 (1936).
[12]) Organic Reactions II, 138.
[13]) W. E. Bachmann und R. C. Edgerton, Am. Chem. Soc. 62, 2220 (1940).
[14]) W. E. Bachmann und R. C. Edgerton, Am. Chem. Soc. 62, 2552 (1940).

Kondensation mit Oxalester (XIII)

400 mg von den Krusten befreites Natrium wurden in 40 ccm abs. Methanol unter abs. Feuchtigkeitsausschluß in Lösung gebracht und dann das überschüssige Methanol i. V. auf dem Wasserbad restlos entfernt. Nach dem Abkühlen wurden 2,2 g sorgfältig getrockneten Oxalsäure-dimethylesters hinzugefügt. Der Reaktionskolben wurde dann mit Gaseinleitungsrohr, Tropftrichter und Rückflußkühler mit Calciumchloridrohr versehen, evakuiert und mit gut getrocknetem Stickstoff gefüllt. Die gesamte Reaktion wurde unter Stickstoff ausgeführt. Im Reaktionskolben wurde Natriummethylat und Oxalester unter schwachem Erwärmen in Lösung gebracht, wobei Verfärbung nach gelb-orange eintrat. Nach dem Abkühlen wurden 2 g der Substanz XII in 25 ccm abs. Benzol gelöst zugetropft. Es trat momentan die Abscheidung des Natriumsalzes des Glyoxalats ein. Die Lösung wurde 10 Minuten geschüttelt und blieb dann noch 1 Stunde bei Zimmertemperatur stehen. Anschließend wurde durch Zutropfen von Wasser unter Eiskühlung zersetzt, in 300 ccm Benzol aufgenommen und mit 160 ccm 2proz. Natronlauge ausgeschüttelt. Aus der Benzollösung wurden 25 mg des Ausgangsmaterials zurückgewonnen, die durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identifiziert wurden.

Die schwach trübe Lösung des Natriumsalzes des Glyoxalats wurde filtriert, mit überschüssiger verd. Salzsäure das Glyoxalat in Freiheit gesetzt und in Benzol-Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen der neutral gewaschenen Benzol-Ätherlösung und Eindunsten hinterblieb ein dunkelgefärbtes Öl. Es wurde kurz mit Aktivkohle in Aceton gekocht, mit Methanol versetzt und konzentriert. Es wurden 2,2 g, d. s. 81% d. Th. vom Smp. 134—135° erhalten. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol war der Smp. 135,5—136,5°.

$C_{22}H_{18}O_4$ Ber. C 76,30 H 5,22
Gef. „ 76,45 „ 5,17

1'-*Methyl*-5-*keto*-6-*carbomethoxy*-5,6,7,8-*tetrahydro*-1,2-*benzanthracen* (XIV)

2 g der Verbindung XIII wurden mit der mehrfachen Menge Glaspulver (gesiebt, Maschenweite 0,15 mm²) im Mörser gut zusammengerieben und in einem kleinen Kolben mit Steigrohr unter Stickstoff erhitzt. Die bräunliche Schmelze zeigte ab 160° unter Aufschäumen eine lebhafte CO-Entwicklung. Die Gasentwicklung war nach wenigen Minuten abgeklungen. Insgesamt wurde 18 Minuten auf 185° erhitzt.

Nach dem Abkühlen wurde mit Aceton extrahiert und die dunkelbraune Lösung mit Aktivkohle aufgekocht. Auf Zusatz von Methanol fiel die sehr schwer lösliche Substanz in feinen, schwach gefärbten, sternchenförmigen Kristallen vom Smp. 138—139° aus. Die Ausbeute betrug 1,60 g, d. s. 88% d. Th. Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Aceton-Methanol war der Smp. 148,5°.

$C_{21}H_{18}O_3$ Ber. C 79,26 H 5,66
Gef. » 79,12 » 5,84

1'-*Methyl*-5-*keto*-6-*methyl*-6-*carbomethoxy*-5,6,7,8-*tetrahydro*-1,2-*benzanthracen* (XV)

500 mg Natrium wurden in 12 ccm abs. Methanol gelöst und zu der abgekühlten klaren Lösung eine durch Erwärmen bereitete Lösung von 1 g Substanz XIV in 5,5 ccm abs. Benzol in einem Schuß zugesetzt. Es ist nötig, nur eine kleine Menge Benzol zu nehmen, da sonst die Reaktionszeit um ein Vielfaches verlängert wird. Bei den obigen Konzentrationen fällt sofort die Natriumverbindung als feinkristal-

liner, hellgelber Niederschlag aus. In den Kolben werden dann 3 ccm Methyljodid eingebracht und an einem gut wirkenden Rückflußkühler so erhitzt, daß das Methyljodid wohl siedet, sich aber nicht zum größten Teil im Kühler befindet. Unter diesen Bedingungen ist die Reaktion in 10—20 Minuten beendet. Die hellbraune Lösung wurde dann noch 30 Minuten auf dem Wasserbad gekocht, abgekühlt, mit wenigen Tropfen Eisessig neutralisiert und etwas konzentriert. Es wurde dann in Benzol-Wasser aufgenommen und die wäßrige Lösung noch zweimal ausgeäthert. Die vereinigten organischen Lösungen wurden zweimal mit 2proz. Natronlauge und zweimal mit Wasser gewaschen und dann getrocknet. Nach dem Eindunsten hinterblieben 0,972 g hellgrüner Nadeln vom Smp. 154—155°, d. s. 93% d. Th. Nach dem Umkristallisieren aus Aceton-Methanol war der Smp. 157—158°.

$C_{22}H_{20}O_3$ Ber. C 79,52 H 6,03
Gef. » 79,55 » 6,21

1'-*Methyl*-5-*keto*-6-*methyl*-5,6,7,8-*tetrahydro*-1,2-*benzanthracen* (XVI)

Die Spaltung der Substanz XV zu XVI wurde sauer und alkalisch durchgeführt.

200 mg Substanz XV wurden mit 3 ccm 45proz. Kalilauge und 10 ccm Methanol 2 Stunden auf dem Wasserbad am Rückflußkühler gekocht. Dann wurde abgekühlt und mit Wasser verdünnt. Der schlecht filtrierbare, rötliche Niederschlag betrug 120 mg, d. s. 67% d. Th. Der Smp. war 146°, nach dem Umkristallisieren aus Methanol lag er bei 148°.

Zur sauren Spaltung wurden 1 g der Substanz XV mit 7,5 ccm Eisessig und 2 ccm conc. Salzsäure 4 Stunden am Rückflußkühler im Ölbad gekocht. Nach dem Abkühlen kristallisierte aus der violetten Lösung die Substanz XVI in langen Spießen mit einer Ausbeute von 98% d. Th. Mit wenig Aktivkohle in Aceton gekocht und mit Methanol versetzt wurden 0,796 g, d. s. 96% d. Th., vom Smp. 148—148,5° erhalten.

$C_{20}H_{18}O$ Ber. C 87,58 H 6,57
Gef. » 87,53 » 6,67

1'-*Methyl*-5-*oxy*-5,6-*dimethyl*-5,6,7,8-*tetrahydro*-1,2-*benzanthracen* (XVII)

Aus 100 mg Magnesiumspänen und 0,24 ccm Methyljodid wurde in 3 ccm Äther eine Grignardlösung bereitet und bei 0° eine Auflösung von 100 mg der Substanz XVI in 3 ccm Benzol langsam eingetropft. Die Lösung blieb 1 Stunde bei 0° und 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Die Zersetzung erfolgte mit fast gesättigter Ammoniumchloridlösung bei 0°. Die Äther-Benzollösung wurde mit wenig Wasser, sehr verdünnter Ammoniaklösung und wieder Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen und Abdestillieren hinterblieben 102 mg eines hellgelben Öles, d. s. 95% d. Th.

1',5,6-*Trimethyl*-1,2-*benzanthracen* (XVIII)

102 mg der Substanz XVII wurden mit 50 mg Palladiumkohle fein gemischt und 30 Minuten unter Stickstoff auf 310—320° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit viel Benzol extrahiert, mit wenig Aktivkohle entfärbt und das Benzol abgedunstet, wobei die Substanz sofort auskristallisierte. Die Ausbeute betrug 65 mg, d. s. 74% d. Th. Nach Umkristallisieren aus Aceton-Methanol wurden fast farblose Nadeln vom Smp. 137—137,5° erhalten.

$C_{21}H_{18}$ Ber. C 93,33 H 6,67
Gef. » 93,23 » 6,82

1'-*Methyl*-5-*oxy*-6-*methyl*-5,6,7,8-*tetrahydro*-1,2-*benzanthracen* (XIX)

1 g der Substanz XVI wurde mit 32 ccm einer 1-molaren Lösung von Aluminiumisopropylat in Isopropanol versetzt. Unter Benutzung eines Spezialkühlers wurden in 1,5 Stunden 22 ccm Destillat erhalten. Der Aceton-Nachweis mit Dinitrophenyl-hydrazin war nach den ersten 8—9 ccm bereits negativ. Auch wenn 15 Minuten unter Rückfluß gekocht wurde, zeigten die ersten destillierten Tropfen kein Aceton. Die Reaktionslösung wurde in 250 ccm auf 0° gekühltes Wasser und 10 ccm conc. Schwefelsäure eingegossen und ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde mit Wasser, verd. Ammoniak und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen wurde der Äther verjagt und der Rückstand in Aceton aufgenommen und mit Petroläther versetzt. Nach Stehen im Eisschrank fielen sehr feine, grünstichige Nadeln vom Smp. 121 bis 122° (Sintern ab 107°). Die Auswaage betrug 0,920 g, entsprechend 92% d.Th. Durch Umkristallisieren konnte der Schmelzpunkt nicht geändert werden.

1',6-*Dimethyl*-1,2-*benzanthracen* (XX)

400 mg Substanz XIX wurden mit 200 mg Palladiumkohle fein gemischt und unter Stickstoff am Steigrohr 30 Minuten auf 310—320° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit viel Benzol extrahiert und mit wenig Aktivkohle entfärbt. Nach dem Eindunsten hinterblieb ein farbloses Öl, das nach Aufnehmen in Aceton und Versetzen mit Methanol 0,268 g feine farblose Nadeln ergab, d. s. 72% d. Th. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol war der Smp. 114—114,5°.

$C_{20}H_{16}$ Ber. C 93,75 H 6,25
Gef. » 93,75 » 6,34

Über N^{β}-Cyan-säurehydrazide und ihre Umwandlung in 1,2,4-Triazolone-3

Von *Heinz Gehlen*

(Aus dem Institut für organische Chemie der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt/Main)

(Eingegangen am 5. Februar 1949)

Die bisher nicht beschriebenen, am endständigen Stickstoffatom cyanierten Säurehydrazide der allgemeinen Formel $R \cdot CO \cdot NH \cdot NH \cdot CN$ lassen sich in glatter Reaktion durch Einwirkung von Bromcyan auf Säurehydrazide in wäßriger Lösung gemäß der Gleichung

$$R \cdot CO \cdot NH \cdot NH_2 + BrCN = R \cdot CO \cdot NH \cdot NH \cdot CN + HBr$$

gewinnen, wobei der freiwerdende Bromwasserstoff durch Hydrogencarbonat gebunden werden kann.

Die N^{β}-Cyan-säurehydrazide sind farblose, gut kristallisierende Verbindungen, die sehr leicht sublimieren und unterhalb ihres Schmelzpunktes beständig sind, aber wenige Grade darüber sich langsam zersetzen. Obwohl ihre wäßrige Lösung neutral reagiert, handelt es sich bei den N^{β}-Cyan-säurehydraziden um Verbindungen von deutlich alkalischem Charakter, denn sie bilden mit Mineralsäuren ausgezeichnet krystallisierende Additionsverbindungen, die in saurer Lösung sehr beständig sind, durch reines Wasser aber fast momentan unter Abspaltung der Säure und Rückbildung des Cyan-hydrazids zersetzt werden.

Die Cyan-hydrazide zeigen aber auch saure Eigenschaften, indem sie mit ammoniakalischer Silbernitrat-lösung Silbersalze bilden, in denen ein H-Atom durch Silber ersetzt ist. In neutraler oder schwach salpetersaurer Lösung werden durch Silbernitrat Additionsverbindungen gefällt, in denen auf 1 Mol des Cyan-hydrazids 1 Mol Silbernitrat kommt. Dementsprechend nehmen die zweifach cyanierten Hydrazide der Dicarbonsäuren 2 Mol Silbernitrat pro Mol Dicyan-dihydrazid auf. Jedoch ist hier das eine Mol Silbernitrat wesentlich schwächer gebunden als das andere. Denn beim Umkristallisieren der Di-Silbernitratverbindungen aus siedendem Wasser wird 1 Mol Silbernitrat abgespalten. Mit ammoniakalischer Kupfersulfatlösung entstehen blaugrüne Kupfersalze. Bei der Darstellung der Silber- und Kupfersalze gelang es stets, nur ein Wasserstoffatom der beiden NH-Gruppen durch das Metall zu ersetzen, und es ist sehr wahrscheinlich, in Analogie zu dem Salzbildungsvermögen des Cyan-amids, daß es das Wasserstoff-atom der Cyan-amid-gruppe NH · CN ist, das durch das Metall substituiert wird. Nun gelingt es aber auch, die Cyan-hydrazide zu acetylieren und zu benzoylieren, wobei stets nur ein Acyl-rest pro Mol Cyanhydrazid eingeführt werden kann. Dabei ist sehr bemerkenswert, daß die Acylverbindungen ebenfalls mit ammoniakalischer Silbernitratlösung farblose, amorphe Fällungen geben, die pro Mol Acyl-cyan-hydrazid ein Atom Silber enthalten, so daß man den Eindruck gewinnt, daß bei der Acylierung ein anderes Wasserstoff-atom in Reaktion tritt als bei der Salzbildung der nicht acylierten Cyan-hydrazide. Man wird demnach wohl annehmen können, daß die Acylierung an der Carbonamid-gruppe angreift und demnach den Acylverbindungen die allgemeine Formel $R \cdot CO \cdot N \cdot NH \cdot CN$ zukommt.

$$\overset{\displaystyle OC \cdot R}{}$$

Auch die Acyl-cyan-säurehydrazide bilden mit Mineralsäuren gut krystallisierte Säureadditionsverbindungen. Dabei ist auffällig, daß bei ihrem Zerfall in Cyan-hydrazid und Säure durch Einwirkung von Wasser im Falle der Acetylverbindung gleichzeitig die Acylgruppe abgespalten wird, während bei der Benzoylverbindung eine analoge Verseifung nicht eintritt.

Von dem chemischen Verhalten der Cyanhydrazide werden in der vorliegenden Arbeit insbesondere die saure und alkalische Hydrolyse unter-

sucht. Die Erwartung, daß beim Erhitzen mit Säuren in erster Reaktionsphase isolierbare Carbonamide entstehen gemäß der Gleichung

$$R \cdot CO \cdot NH \cdot NH \cdot CN + H_2O = R \cdot CO \cdot NH \cdot NH \cdot CO \cdot NH_2,$$

wie das bei den Nitrilen bzw. dem Cyanamid so leicht geschieht, hat sich nicht erfüllt. Zunächst erweisen sich die Cyanhydrazide dem Angriff von Säuren gegenüber verhältnismäßig stabil. Selbst nach mehrstündigem Erhitzen mit conc. Schwefelsäure auf 120° lassen sich in dem Reaktionsgemisch noch merkliche Mengen des unveränderten Cyan-hydrazids nachweisen, während andererseits bei dem angegriffenen Anteil die Hydrolyse gleich weiter bis zur vollständigen Aufspaltung in Carbonsäure, Hydrazin, Kohlensäure und Ammoniak geht. Die saure Hydrolyse der N-Cyan-säurehydrazide, die wohl über die acylierten Semicarbazide verläuft, läßt sich wie folgt formulieren:

$$R \cdot CO \cdot NH \cdot NH \cdot CN \rightarrow R \cdot CO \cdot NH \cdot NH \cdot CO \cdot NH_2 \rightarrow$$
$$R \cdot COOH + H_2N \cdot NH \cdot CO \cdot NH_2 \rightarrow H_2N \cdot NH_2 + CO_2 + NH_3$$

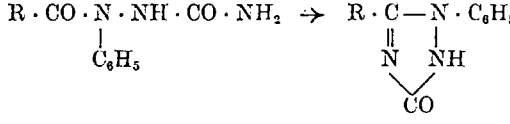
Auch die alkalische Hydrolyse der Cyanhydrazide nimmt zum Teil den oben angegebenen Verlauf, jedoch tritt hierbei in mehr oder minder großem Umfange, je nach der Natur des Restes R, eine ganz andere Reaktion in den Vordergrund, die zu einem am Kohlenstoffatom 5 substituierten *1,2,4-Triazolon-3* führt und im Endeffekt auf eine Cyclisierung des Cyanhydrazids hinausläuft nach:

$$R \cdot CO \cdot NH \cdot NH \cdot CN \rightarrow R \cdot \underset{\displaystyle N}{\overset{\displaystyle \|}{C}} - \underset{\displaystyle CO}{\overset{\displaystyle NH}{NH}}$$

Kocht man z. B. das N-Cyan-phenyl-propionsäure-hydrazid ½ Stunde mit 10proz. Kalilauge, so geht mehr als 50% der Verbindung in 5-β-Phenyl-äthyl-1,2,4-triazolon-3 über, zu etwa 50% verläuft die Reaktion beim N-Cyan-phenyl-essigsäurehydrazid, während beim N-Cyan-benzhydrazid nur ein geringer Teil in das 5-Phenyl-1,2,4-triazolon-3 übergeht. Wohl ohne Zweifel wird man annehmen dürfen, daß bei dieser Reaktion das durch Wasseranlagerung an das Cyanhydrazid gebildete acylierte Semicarbazid als Zwischenprodukt auftritt, dann aber sofort unter Wasserabspaltung in das entsprechende 1,2,4-Triazolon umgewandelt wird.

$$R \cdot C\overset{\cdot\cdot}{O} \cdot NH \cdot NH \cdot CO \cdot N\overset{\cdot\cdot}{H_2} \rightarrow R \cdot \underset{\displaystyle N}{\overset{\displaystyle \|}{C}} - \underset{\displaystyle CO}{\overset{\displaystyle NH}{NH}}$$

Diese Annahme wird durch die Tatsache erhärtet, daß nach O. Widmann[1]) acylierte Phenyl-semicarbazide beim Erwärmen mit verdünnten Laugen in am Stickstoff phenylierte 1,2,4-Triazolone übergehen:



Um den Reaktionsverlauf bei der Umwandlung der Cyanhydrazide in Triazolone, insbesondere aber das Auftreten der Semicarbazide als Zwischenprodukte zu beweisen, wäre es also notwendig zu zeigen, daß die Acylsemicarbazide beim Erhitzen mit Laugen eine intramolekulare Kondensation unter Ringschluß zum Triazolon erleiden. In der Tat haben O. Widmann und A. Cleve[2]) schon vor längerer Zeit beobachtet, daß das Formylsemicarbazid beim Kochen mit starker Ameisensäure in das 1,2,4-Triazolon-3 übergeht. Doch gelang es ihnen nicht, diese Reaktion auf andere Acyl-semicarbazide zu übertragen. Sie sagen über ihre vergeblichen Versuche, Acetyl-, Isobutyryl- und Benzoyl-semicarbazid durch Erhitzen mit Laugen in die entsprechenden Triazolone (Oxytriazole) überzuführen:

„Alle Versuche, aus diesen Verbindungen Oxytriazole zu gewinnen, sind aber an ihrer großen Verseifbarkeit gescheitert. Die Acetylverbindung wird schon beim Kochen mit Wasser, alle Acidylverbindungen beim Kochen mit Säuren oder Alkali verseift."

Im Gegensatz zu diesem Ergebnis habe ich nun gefunden, daß die Acyl-semicarbazide der allgemeinen Formel $R \cdot CO \cdot NH \cdot NH \cdot CO \cdot NH_2$, in der R einen Alkylrest bedeutet, in guter Ausbeute beim Kochen mit verdünnter Kalilauge in die entsprechenden 1,2,4-Triazolone-3 übergehen. Auch diejenigen Semicarbazide, bei denen R ein Arylrest ist, liefern bei der genannten Behandlung Triazolone, jedoch ist hier die Ausbeute sehr schlecht. Beim Phenylacetyl-semicarbazid beträgt z. B. die Ausbeute 50%, beim Isobutyryl-semicarbazid 48%, beim Benzoyl-semicarbazid dagegen nur 9% d. Th. Die Ausbeutezahlen sind hier also ganz ähnliche wie bei der Behandlung der Cyanhydrazide mit siedender Kalilauge, ein Grund mehr für die Richtigkeit des oben angegebenen Reaktionsschemas.

Die untersuchten Semicarbazide wurden nicht, wie das Widmann und Cleve (l.c.) angeben, aus dem Säureanhydrid und dem freien Semicarbazid gewonnen, sondern es wurde der viel einfachere Weg über das Säurehydrazid gewählt, dessen Hydrochlorid erwartungsgemäß in wäß-

[1]) Ber. 29, 1946 (1896).
[2]) Ber. 31, 378 (1898).

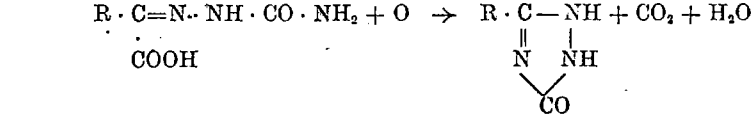
riger Lösung mit Kaliumcyanat in glatter Reaktion und ausgezeichneter Ausbeute das entsprechende Semicarbazid liefert:

$$R \cdot CO \cdot NH \cdot NH_2 + HNCO \rightarrow R \cdot CO \cdot NH \cdot NH \cdot CO \cdot NH_2$$

Dieses Verfahren der Darstellung von am Kohlenstoffatom 5 substituierten 1,2,4-Triazolonen-3 bedeutet gegenüber der bequemsten bisher beschriebenen Bildung dieser Verbindungen von G. Young und E. Witham[3]) durch Oxydation der in vielen Fällen nur sehr schwer zugänglichen Aldehyd-semicarbazone mit Eisenchlorid im Rohr eine wesentliche Vereinfachung.

Die oben geschilderten Resultate sind nun geeignet, auf frühere Veröffentlichungen anderer Autoren über an C_5 substituierte 1,2,4-Triazolone-3 ein neues Licht zu werfen und einige irrtümliche Schlußfolgerungen dieser Autoren richtigzustellen.

Schon vor längerer Zeit hat J. Bougault[4]) bei der Oxydation der Semicarbozone von α-Ketosäuren mit Jod in soda-alkalischer Lösung gut krystallisierte Produkte erhalten, deren Konstitution zunächst ungewiß blieb, die aber in einer späteren Arbeit von J. Bougault und L. Popovici[5]) als in 5 substituierte 1,2,4-Triazolone-3 angesprochen wurden gemäß folgender Gleichung



ohne daß allerdings diese Autoren einen Beweis für diese Annahme erbracht haben. Bougault ging z. B. bei seinen Versuchen von den Semicarbazonen der Phenyl-glyoxylsäure, der Phenyl-brenztraubensäure und der Benzyl-brenztraubensäure aus, die nach Bougault und Popovici bei dem genannten Oxydationsverfahren also das 5-Phenyl-, 5-Benzyl- und 5-β-Phenäthyl-1,2,4-Triazolon-3 liefern sollten. Bei der näheren Untersuchung der durch Oxydation der α-Ketosäure-semicarbazone entstehenden Verbindungen hätte nun schon Bougault festgestellt, daß bei der Hydrolyse mit wäßrigem Alkali eine Carbonsäure entsteht, aus dem durch Oxydation des Semicarbazons der Phenyl-brenztraubensäure er-

[3]) Chem. Soc. 77, 228 (1900); Proc. chem. Soc. 16, 5 (1900). Nach neueren Versuchen von M. Girard (Ann. Chim. [11] 16, 326 [1941]) kommt das von Young und Witham angegebene Verfahren für die Darstellung der Triazolone wegen der sehr schlechten Ausbeuten nicht in Frage. Bei der Umsetzung tritt fast völlige Verharzung ein und auch bei größeren Ansätzen werden mitunter nur Bruchteile eines Gramms erhalten. Ich habe diese Angaben von Girard nachgeprüft und bestätigen können.

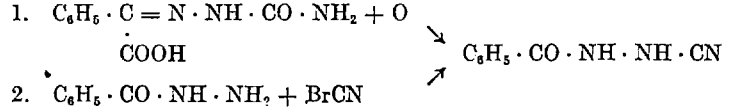
[4]) Bl. (4) 21, 183 (1917); 25, 385 (1919); C. r. 163, 237 (1916).

[5]) C. r. 189, 188 (1929).

haltenen Produkt z. B. die Phenylessigsäure. M. Girard[6]) hat nun diese alkalische Hydrolyse der von Bougault dargestellten und von Bougault und Popovici als 1,2,4-Triazolone-3 angesprochenen Produkte weiter verfolgt und gefunden, daß dabei nicht nur Carbonsäuren entstehen, sondern auch Verbindungen von schwach saurem Charakter, die mit Silbernitrat ein Di-silbersalz, mit Essigsäureanhydrid ein Monoacetylderivat liefern, was auf das Vorhandensein einer OH-Gruppe deutet, und welche dieselbe Bruttoformel besitzen wie die Bougaultschen Verbindungen. Girard kommt daher zu dem Schluß, daß die durch Behandlung der Bougaultschen Verbindungen mit Alkali erhaltenen Produkte, die in 5 substituierten 3-Oxy-1,2,4-Triazole der Formel A sind,

während die von Bougault erhaltenen Oxydationsprodukte der Semicarbazone der α-Keto-säuren die tautomeren 3-Oxo-1,2,4-Triazoline der Formel B darstellen. Demnach ständen also die von Bougault und von Girard erhaltenen Verbindungen zueinander im Verhältnis der Tautomerie. Daß nun die Verbindungen von Girard Triazolderivate sind, steht nach ihrem ganzen chemischen Verhalten außer Zweifel. Welche Konstitution haben nun die Verbindungen von Bougault? Daß es sich hier um tautomere Verbindungen der Triazolone handelt, ist äußerst unwahrscheinlich. Zu einer solchen Auffassung reicht das von Girard angeführte Beobachtungsmaterial, das z. B. gar nichts über eine gegenseitige Umwandlung der angeblich tautomeren Verbindungen bringt, bei weitem nicht aus.

In Wahrheit sind nun die Bougaultschen Verbindungen nichts anderes als die von mir auf anderem Wege, nämlich durch Umsetzung der Säurehydrazide mit Bromcyan, erhaltenen N$^{\beta}$-Cyansäurehydrazide, die in allen Eigenschaften mit den von Bougault erhaltenen Produkten übereinstimmen. Als ein Beispiel dieser Übereinstimmung seien hier nur die Schmelzpunkte angeführt, wobei folgende Zuordnung bei der Bildung der Verbindungen zu beachten ist: Dem aus dem Semicarbazon der Phenyl-glyoxylsäure erhaltenen Produkt (Smp. 240°) entspricht das aus dem Benzhydrazid erhaltene N$^{\beta}$-Cyan-benzhydrazid (Smp. 238°):



[6]) Ann. Chim. (11) **16**, 326 (1941); C. r. **212**, 547 (1941).

Ebenso entsprechen sich das Oxydationsprodukt aus dem Semicarbazon der Phenyl-brenztraubensäure (Smp. 156°) und das Cyan-hydrazid aus dem Phenyl-essigsäure-hydrazid (Smp. 158,5°). Und das Oxydationsprodukt aus dem Semicarbazon der Benzyl-brenztraubensäure (Smp. 192°) entspricht dem Cyan-hydrazid aus dem Hydrozimtsäure-hydrazid (Smp. 191,0°).

Nachdem so die Übereinstimmung der Eigenschaften der Bougault-schen Verbindungen mit denjenigen der entsprechenden N^3-Cyan-säurehydrazide festgestellt war, habe ich nach der Vorschrift von Bougault das Semicarbazon der Phenyl-brenztraubensäure oxydiert. Das so erhaltene Produkt ergab mit dem aus Phenyl-acet-hydrazid und Bromcyan erhaltenem N^3-Cyan-phenyl-acethydrazid gemischt keine Schmelzpunktsdepression, wodurch die Identität der beiden Verbindungen bewiesen ist. Und in derselben Weise ergab sich die Identität des bei der Oxydation des Semicarbazons der Phenyl-glyoxylsäure mit Jod nach Bougault erhaltenen Produktes mit dem N^3-Cyan-benzhydrazid. Somit hat sich die von Bougault und Popovici (l.c.) aufgestellte Vermutung, daß es sich bei den Bougaultschen Verbindungen um 1,2,4-Triazolone handele, als irrig erwiesen und damit ist auch alles das hinfällig, was Girard über die Tautomerisierung der Bougaultschen Verbindungen zu 3-Oxy-1,2,4-Triazolen ausgesagt hat. Es handelt sich dabei nicht um eine Tautomerisierung, sondern um einen Übergang eines N^3-Cyan-säurehydrazids über das entsprechende Acyl-semicarbazid in ein in 5 substituiertes 1,2,4-Triazolon-3.

Experimenteller Teil

N^3-Cyan-säurehydrazide

N^3-Cyan-acethydrazid

Zu einer Lösung von 7 g Acethydrazid und 10 g Kaliumhydrogencarbonat in wenig Wasser wird eine Lösung von 10 g Bromcyan in 150 ccm Wasser hinzugefügt. Es beginnt sofort eine mäßige Kohlendioxydentwicklung; nach mehrstündigem Stehen, wenn der Geruch nach Bromcyan ganz oder nahezu ganz verschwunden ist, wird die Lösung i. V. bei etwa 45° zur Trockene eingedampft und der orangefarbene Rückstand mit 50 ccm siedendem absol. Äthanol extrahiert. Die filtrierte orangefarbene Lösung wird nach dem Behandeln mit Kohle auf ein kleines Volumen eingedampft. Beim Abkühlen scheiden sich reichliche Mengen gut ausgebildeter, großer Nadeln ab, die nach dem Absaugen und Waschen mit Äther bei 90° getrocknet werden. Ausbeute 6 g (64% d. Th.). Zur Reinigung wird das etwas gelblich gefärbte Rohprodukt aus 50 ccm Aceton umkristallisiert: schneeweiße, kurze Prismen vom Smp. 186,5°[7]).

[7]) Alle Schmelzpunkte wurden mit der Mikroapparatur nach Kofler bestimmt.

Schon gegen 100° beginnt Sublimation in langen Nadeln. Leicht löslich in kaltem Wasser und Äthanol. In kaltem Aceton wenig, in heißem reichlicher löslich. Schwer löslich in Äther und siedendem Benzol.

Durch seine große Löslichkeit in Wasser und durch die tiefe Sublimationstemperatur unterscheidet sich das Cyan-acethydrazid von den anderen in dieser Arbeit beschriebenen Cyan-hydraziden.

$C_3H_5ON_3$ (99,15) Ber. C 36,36 H 5,08 N 42,41
Gef. » 36,72 » 5,33 » 42,31

Silbernitrat-Additionsverbindung. Zu einer Lösung von 1 g Cyan-acethydrazid in 20 ccm Wasser fügt man eine Lösung von 2 g Silbernitrat in 20 ccm Wasser. Der sofort ausfallende krystalline Niederschlag (Nadeln) wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und mit Äthanol und Äther getrocknet. Ausbeute 2,2 g (81,5% d. Th.). Nach dem Umkristallisieren aus heißem Wasser schmilzt die Verbindung scharf bei 198,0° (Zers.). In kaltem Wasser wenig, in heißem sehr leicht löslich. Unlöslich in verdünnter, leicht löslich in konzentrierter Salpetersäure. Unlöslich in Äthanol und Äther.

$C_3H_5ON_3 \cdot AgNO_3$ (268,98) Ber. Ag 40,11 Gef. Ag 39,53

Silbersalz. Zu einer mit etwas Ammoniak versetzten Lösung von 1 g Cyan-acethydrazid in 100 ccm Wasser wird eine ammoniakalische Lösung von 2 g Silbernitrat in 10 ccm Wasser hinzugefügt, der sofort ausfallende farblose Niederschlag mit Wasser ausgewaschen, zuerst auf Ton und dann in der Trockenpistole bei 56° getrocknet. Ausbeute: 1,4 g (etwa 63% d. Th.). Da die Verbindung in Ammoniak löslich ist, kann die Ausbeute durch Vertreiben des Ammoniaks auf dem Wasserbad vor dem Filtrieren verbessert werden. Smp. 188—189° (Zers.).

$C_3H_4ON_3Ag$ (205,97) Ber. Ag 52,38 Gef. Ag 52,53

N^2-Cyan-phenyl-acethydrazid

Zu einer in einem Zweiliter-Becherglas befindlichen Lösung von 13,8 g Phenylacethydrazid und 9,7 g $KHCO_3$ in 200 ccm Wasser fügt man eine Lösung von 9,7 g Bromcyan in 225 ccm Wasser. Unter anfangs nur geringer Kohlendioxydentwicklung beginnt nach etwa einer Minute die Abscheidung des Cyan-hydrazids, das sich in einem Schaum an der Oberfläche der Reaktionslösung sammelt. Nach mehrstündigem Stehen wird abgesaugt und mit Wasser bis zum Verschwinden der Bromidreaktion gewaschen. Zur weiteren Reinigung wird in verdünnter Salzsäure gelöst, von geringen Mengen einer nicht gelösten Verunreinigung abgesaugt, die Lösung mit verdünnter Lauge bis zur schwach alkalischen Reaktion versetzt, der entstandene Niederschlag mit Wasser bis zum Verschwinden der Chloridreaktion ausgewaschen und aus 600 ccm siedendem Wasser umkrystallisiert. Trocknen im Exsikkator. Ausbeute 12 g (74,5% d. Th.). Die umkrystallisierte Verbindung besteht teils aus großen, langen Tafeln, teils aus Rhombe und Dreiecken. Smp. 158,5°, schwach absinkend; sublimiert wenig oberhalb 100° in flachen, an den Enden charakteristisch eingekerbten Nadeln. Wiederholt wurde auch an reinen Präparaten ein Schmelzpunkt von 160,5° beobachtet, so daß anscheinend Dimorphismus vorliegt. Merklich löslich in kaltem, sehr viel leichter in heißem Wasser. Leicht löslich in kaltem Äthanol und Aceton. Etwas löslich in siedendem Äther. Mäßig löslich in kaltem, leichter in heißem Essigester. Schwerlöslich in kaltem, etwas leichter in heißem Benzol, aus dem die Verbindung in langen, äußerst feinen und stark verfilzten Nadeln wieder herauskommt. Schwer löslich in Ligroin.

$C_9H_9ON_3$ (175,19) Ber. C 61,70 H 5,18 N 23,99
Gef. » 61,56 » 5,23 » 23,89

Silbernitrat-Additionsverbindung. 0,2 g Cyan-phenyl-acethydrazid werden in 10 ccm verd. Salpetersäure gelöst und mit einer Lösung von 0,4 g Silbernitrat in 10 ccm Wasser versetzt. Der sofort ausfallende krystalline Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und mit Äthanol und Äther getrocknet. Ausbeute 0,33 g (etwa 84% d. Th.). Smp. 177—178°.

$C_9H_9ON_3 \cdot AgNO_3$ (345,07) Ber. Ag 31,26 Gef. Ag 30,96

Silbersalz. Eine Lösung von 0,5 g Cyan-phenyl-acethydrazid in 100 ccm Wasser wird in der Siedehitze mit einer ammoniakalischen Lösung von 1 g Silbernitrat in wenig Wasser versetzt. Der sofort ausfallende farblose, amorphe Niederschlag wird nach dem Waschen mit heißem Wasser erst an der Luft und dann bei 110° getrocknet. Löslich in starker Salpetersäure und starkem Ammoniak.

$C_9H_8ON_3Ag$ (282,06) Ber. Ag 38,25 Gef. Ag 38,39

Basisches Kupfersalz. 200 cm einer 0,25proz. wäßrigen Lösung des Cyan-phenyl-acethydrazids werden mit 2 ccm 12proz. Ammoniak und unter starkem Schütteln allmählich mit einer ammoniakalischen Kupfersulfatlösung versetzt (1 g $CuSO_4 \cdot 5\,H_2O$ in 25 ccm 2,5proz. Ammoniak). Der hierbei entstehende grünlich-blaue Niederschlag wird zweimal mit schwach ammoniakalischem, dann viermal mit reinem Wasser gewaschen, erst auf Ton und dann im Vakuum-Exsikkator über KOH getrocknet. Resedagrünes Pulver, das sich schon in siedendem Wasser unter Braunfärbung zersetzt.

$C_9H_9O_2N_3Cu$ (254,76) Ber. Cu 24,95 Gef. Cu 25,29

Benzoylverbindung. Ein Gemisch von 0,6 g Cyan-phenyl-acethydrazid, 10 ccm Pyridin und 0,8 ccm Benzoylchlorid wird nach 10std. Stehen bei Raumtemperatur in 150 ccm Wasser gegossen. Die hierbei ausfallenden farblosen Nadeln wiegen nach dem Auswaschen mit Wasser und Trocknen bei 110° 0,95 g. Das Produkt wird in wenig Chloroform gelöst, von geringen Mengen einer Verunreinigung abfiltriert und die Lösung zur Trockene eingedampft. Ausbeute 0,8 g (etwa 84% d.Th.). Smp. nach dem Umkristallisieren aus Benzol 152,5°. Mäßig löslich in kaltem, sehr leicht in heißem Benzol oder Äthanol. Leicht löslich in kaltem Aceton oder Chloroform. Unlöslich in siedendem Ligroin. Wenig löslich in kaltem, etwas mehr in siedendem Äther. Etwas löslich in siedendem Wasser. Ammoniakalische Silbernitratlösung erzeugt in wäßriger Lösung einen farblosen, amorphen Niederschlag.

$C_{16}H_{13}O_2N_3$ (279,29) Ber. N 15,05 Gef. N 14,78

Hydrochlorid der Benzoylverbindung. 0,3 g der fein gepulverten Benzoylverbindung werden mit 10 ccm 33proz. Salzsäure verrieben. Nach 1std. Stehen wird abgesaugt und auf Ton über Nacht an der Luft getrocknet. Durch Wasser wird unter Abspaltung von Chlorwasserstoff die Benzoylverbindung sehr langsam regeneriert, da das Hydrochlorid — im Gegensatz zu den Säureverbindungen der nicht acylierten Cyan-hydrazide — ungewöhnlich stark hydrophob ist. Die Zersetzung zur titrimetrischen Bestimmung des Säuregehaltes muß daher mit heißem Wasser erfolgen. Bei der mikroskopischen Schmelzpunktbestimmung findet man den Schmelzpunkt des Benzoyl-cyan-phenyl-acethydrazids. Das Hydrochlorid spaltet schon oberhalb 50° Chlorwasserstoff ab. Auch findet sich bei der Analyse der lufttrockenen Substanz ein geringes Defizit an Chlorwasserstoff.

$C_{16}H_{13}O_2N_3 \cdot HCl$ (315,76) Ber. HCl 11,53 Gef. HCl 10,20

N^3-Cyan-hydrozimtsäure-hydrazid

Eine Lösung von 7,53 g Hydrozimtsäurehydrazid und 4,9 g $KHCO_3$ in 150 ccm Wasser wird mit einer Lösung von 4,9 g Bromcyan in 50 ccm Wasser versetzt. Die Abscheidung des Cyan-hydrazids in unregelmäßig begrenzten Tafeln beginnt sofort

unter Bildung eines schneeweißen Schaumes. Aus 180 ccm Äthanol umkristallisiert. Smp. 191,5°. Löslich in viel siedendem Wasser oder Äthanol. Aus Wasser krystallisiert bildet es große, meistens angebrochene Rhomben, mitunter Sechsecke.

$C_{10}H_{11}ON_3$ (189,21) Ber. N 22,21 Gef. N 22,15

Hydrochlorid. 1 g Cyan-hydrozimtsäure-hydrazid wird in etwa 10 ccm mäßig conc. Salzsäure heiß gelöst. Beim Abkühlen krystallisieren sehr reichliche Mengen sechseckiger, vielfach unregelmäßig begrenzter Tafeln aus, die scharf abgesaugt und im Vakuum-Exsikkator über KOH getrocknet werden. Unzersetzt löslich in abs. Äthanol. Wasser spaltet momentan Salzsäure ab unter Rückbildung des Cyan-hydrazids.

$C_{10}H_{11}ON_3 \cdot HCl$ (225,68) Ber. HCl 16,16 Gef. HCl 16,06

Hydrobromid. Krystallisiert beim Abkühlen einer heißen Lösung von 1 g des Cyan-hydrazids in 10 ccm 22proz. Bromwasserstoffsäure in farblosen, langgestreckten Tafeln. Smp. 171—175°.

$C_{10}H_{11}ON_3 \cdot HBr$ (270,14) Ber. HBr 29,95 Gef. HBr 29,60

Nitrat. Krystallisiert aus einer heißen Lösung von 1,5 g Cyan-hydrozimtsäure-hydrazid in 13 ccm verdünnter Salpetersäure beim Abkühlen in sehr langen, teils spitzen, teils gerade abgeschnittenen Nadeln. In kalter, verd. Salpetersäure schwer, in der heißen Säure sehr leicht löslich. Spielend löslich in abs. Äthanol.

$C_{10}H_{11}ON_3 \cdot HNO_3$ (252,23) Ber. HNO_3 24,98 Gef. HNO_3 24,56

N^{β}-Cyan-isobutyryl-hydrazid

Zu einer Lösung von 9,7 g Isobutyryl-hydrazid in 75 ccm Wasser wird eine konzentrierte wäßrige Lösung von 10 g $KHCO_3$ und dann unter Umschütteln eine Lösung von 10 g Brom-cyan in 150 ccm Wasser hinzugefügt. Unter mäßig starker CO_2-Entwicklung beginnt nach etwa 15 Minuten die Abscheidung des farblosen Hydrazids in rasch zunehmender Menge. Die abgeschiedenen prismatischen Krystalle werden abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen, aus wenig Wasser umkrystallisiert und an der Luft getrocknet. Ausbeute 3,0 g. Aus den Waschlaugen lassen sich noch 1,4 g eines reinen Produktes gewinnen, Ausbeute an reinem farblosen Produkt insgesamt 8 g (66,3% d. Th.). Smp. 180,0°; Gleichgewicht sehr genau einstellbar, Wachsen und Schmelzen der Krystalle beim Ein- und Ausschalten des Heiztisches momentan; Sublimation in Nadeln schon ab 100°. Mäßig löslich in kaltem, sehr viel leichter in heißem Wasser. Löslich in kaltem, sehr leicht löslich in heißem Äthanol. Löslich in kaltem Aceton. Schwer löslich in siedendem Äther und Benzol.

$C_5H_9ON_3$ (127,15) Ber. C 47,23 H 7,14 N 33,05
Gef. » 47,28 » 7,16 » 32,78

Silbersalz. Aus der siedenden, schwach ammoniakalischen wäßrigen Lösung des Cyan-hydrazids mit überschüssiger ammoniakalischer Silbernitratlösung als farbloser amorpher Niederschlag gefällt. Löslich in verdünnten Mineralsäuren und starkem Amoniak.

$C_5H_8ON_3Ag$ Ber. Ag 46,10 Gef. Ag 46,15

Benzylverbindung. Zu einer Lösung von 0,25 g Natrium in 15 ccm abs. Äthanol werden 1,2 g des Cyan-hydrazids und 1,25 ccm Benzylchlorid gegeben. Die Lösung wird am Rückflußkühler 10 Minuten zum Sieden erhitzt und mit dem abgeschiedenen Natriumchlorid in 150 ccm Wasser gegossen. Das ausgeschiedene Öl wird mit Äther extrahiert, der nach dem Trocknen mit Natriumsulfat verdampft wird. Die ausgeschiedenen Krystalle werden von geringen Mengen eines Öls befreit. Ausbeute

0,5 g. Die Verbindung schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus reichlich Wasser (kurze Prismen) oder wenig Benzol (Nadeln) bei 108°; Gleichgewicht gut einstellbar und etwas absinkend; sublimiert nicht. Schwer löslich in kaltem, leichter in heißem Wasser. Leicht löslich in kaltem Äthanol, Äther, Chloroform und Aceton. Wenig löslich in kaltem, leichter in heißem Benzol.

$C_{12}H_{15}ON_3$ (217,27) Ber. N 19,34 Gef. N 19,30

Silbernitrat-Additionsverbindung. Zu einer Lösung von 0,5 g Cyan-isobutyryl-hydrazid in wenig 2n-Salpetersäure wird eine konzentrierte, wäßrige Lösung von Silbernitrat hinzugefügt. Der fast sofort ausfallende, krystalline Niederschlag (stark verästelte, zweigartige Gebilde) wird filtriert, mit Äthanol gewaschen, aus sehr wenig Wasser umkrystallisiert und mit Äthanol und Äther getrocknet. Ausbeute 1,0 g (86,5% d. Th.). Smp. 170—174° (Zers.).

$C_5H_9ON_3 \cdot AgNO_3$ (297,04) Ber. Ag 36,32 Gef. Ag 35,81

N^{β}-Cyan-benzhydrazid

In einem Becherglas von 1 l Inhalt wird zu einer Lösung von 13 g Benzhydrazid und 10 g $KHCO_3$ in 200 ccm Wasser eine Lösung von 10 g Bromcyan in 150 ccm Wasser hinzugefügt. Der sich sofort unter CO_2-Entwicklung bildende und bald in ein sehr gut filtrierbares, sandiges Pulver übergehende grauweiße Niederschlag wird nach einigen Stunden, nach dem Verschwinden des Geruches nach Brom-cyan, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 110° getrocknet. Ausbeute 12,5 g (etwa 81% d. Th.). Nach dem Umkrystallisieren aus 300 ccm siedendem Äthanol erhält man 10 g eines farblosen, nadelförmig krystallisierenden Produktes. Schwer löslich in kaltem, etwas mehr in siedendem Wasser. Wenig löslich in kaltem, leichter in heißem Äthanol. Löslich in kaltem, äußerst leicht in heißem Pyridin. Nicht merklich löslich in siedendem Benzol. Smp. 238° (Zers.); sublimiert ab 140° anfangs in kurzen, dünnen, später in langen, breiten Nadeln.

$C_8H_7ON_3$ (161,16) Ber. C 59,61 H 4,38 N 26,08
Gef. » 59,68 » 4,54 » 25,62

Sulfat. Krystallisiert beim Abkühlen einer Lösung des Cyan-benzhydrazids in heißer, verd. Schwefelsäure in langen, flachen Nadeln, die nach dem Absaugen und Waschen mit Äther an der Luft getrocknet werden. Wasser spaltet sofort Schwefelsäure ab. Smp. 180° (Zers.).

$(C_8H_7ON_3)_2 \cdot H_2SO_4$ (420,40) Ber. H_2SO_4 23,33 Gef. H_2SO_4 22,65

Nitrat. Krystallisiert beim Abkühlen einer Lösung von 0,5 g Cyan-benzhydrazid in 15 ccm heißer 32proz. Salpetersäure tafelförmig aus. Leicht löslich in Äthanol, in dem auch in der Siedehitze keine Zersetzung eintritt. Smp. 160° (Zers.)

$C_8H_7ON_3 \cdot HNO_3$ (224,18) Ber. HNO_3 28,11 Gef. HNO_3 27,96

Silbersalz. Eine schwach ammoniakalische Lösung von 0,5 g Cyan-benzhydrazid in 500 ccm heißem Wasser wird mit einer ammoniakalischen Lösung von Silbernitrat in wenig Wasser versetzt.

$C_8H_6ON_3Ag$ (268,03) Ber. Ag 40,25 Gef. Ag 40,15

Basisches Kupfersalz. Zu einer heißen, ammoniakalischen Lösung von 0,8 g Cyan-benzhydrazid in 250 ccm Wasser wird eine ammoniakalische Lösung von 2 g Kupfersulfat-5-hydrat hinzugefügt. Grau-grüner Niederschlag, der sich beim kurzen Kochen mit Wasser im Gegensatz zu den Kupfersalzen der anderen untersuchten Cyan-hydrazide nicht zersetzt.

$C_8H_7O_2N_3Cu$ (240,73) Ber. Cu 26,47 Gef. Cu 26,75

Acetylverbindung. 2 g Cyan-benzhydrazid werden mit 10 ccm Acetanhydrid 15 Minuten am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Die nach dem Abkühlen ausgeschiedenen Krystalle werden abgesaugt, mit Äther gewaschen und an der Luft getrocknet. Ausbeute 0,9 g. Nach dem Umkrystallisieren aus etwa 20 ccm Äthanol (lange Nadeln) erhält man 0,62 g reine Substanz. Smp. 221°. In viel siedendem Wasser löslich. Mäßig löslich in kaltem, sehr reichlich in heißem Äthanol. Die wäßrige Lösung gibt mit ammoniakalischer Silbernitratlösung einen farblosen, amorphen, mit ammoniakalischer Kupfersulfatlösung einen himmelblauen Niederschlag. Bei längerem Stehen mit starker Bromwasserstoffsäure, fast augenblicklich beim Erhitzen, bildet sich unter Abspaltung des Acetylrestes das Hydrobromid des Cyanbenzhydrazids.

$C_{10}H_9O_2N_3$ (203,0) Ber. C 59,10 H 4,46 N 20,68
Gef. » 58,89 » 4,56 » 20,17

Das Silbersalz fällt aus einer schwach ammoniakalischen Lösung von 0,3 g der Acetylverbindung in 400 ccm siedend heißem Wasser nach Zusatz einer ammoniakalischen Lösung von 0,5 g Silbernitrat als farbloser, flockiger Niederschlag aus, der sich rasch zusammenballt.

$C_{10}H_8O_2N_3Ag$ (202,19) Ber. Ag 34,79 Gef. Ag 34,66

N^β,N'^β-Dicyan-adipinsäure-dihydrazid

Zu einer Lösung von 10 g $KHCO_3$ und 25,2 g Adipinsäure-dihydrazid in 350 ccm Wasser, die sich in einem Becherglas von 2 l Inhalt befindet, gibt man eine Lösung von 30 g Bromcyan in 450 ccm Wasser. Unter lebhafter CO_2-Entwicklung beginnt fast sofort die Abscheidung des Cyanhydrazids in kleinen, körnigen Krystallen. Nach dem Stehen über Nacht wird filtriert, mit Wasser gewaschen und bei 105° getrocknet. Ausbeute 28,5 g (88% d. Th.). Schwer löslich in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln. Leicht löslich in Mineralsäuren. Aus der sauren Lösung durch Alkali in sehr kleinen Nadeln wieder fällbar. Läßt sich aus sehr viel Wasser (0,5 g auf 500 ccm Wasser) umkrystallisieren, wobei auch bei langsamer Abkühlung nur kleine körnige Krystalle entstehen.

$C_8H_{12}O_2N_6$ (224,23) Ber. C 42,85 H 5,41
Gef. » 42,24 » 5,50

Hydrobromid. Krystallisiert aus der heißen Lösung von 1 g Cyan-adipinsäurehydrazid in 25 ccm 44proz. HBr beim raschen Abkühlen. Wird durch Wasser unter Rückbildung der Komponenten momentan zersetzt. Nicht merklich löslich in Äthanol.

$C_8H_{12}O_2N_6 \cdot 2\,HBr$ (386,07) Ber. HBr 41,90 Gef. HBr 41,93

Nitrat. Krystallisiert beim Abkühlen einer heißen Lösung von 1 g Cyan-adipinsäure-hydrazid in 20 ccm 33proz. Salpetersäure in sechsseitigen Tafeln. Beim Erhitzen färben sich die Krystalle ab etwa 135° braun und zersetzen sich unter Gasentwicklung bei 160°.

$C_8H_{12}O_2N_6 \cdot 2\,HNO_3$ (350,26) Ber. HNO_3 35,98 Gef. HNO_3 36,43

Silbernitrat-Additionsverbindungen

a) 1,0 g Cyan-adipinsäure-hydrazid wird in 50 ccm 2n-Salpetersäure in der Kälte gelöst, die Lösung mit 50 ccm Wasser verdünnt und mit einer Lösung von 2 g Silbernitrat in 25 ccm Wasser gefällt. Der anfangs amorph ausfallende farblose Nieder-

schlag wird beim Umschütteln rasch krystallin und setzt sich als schweres sandiges, körniges Pulver rasch ab. Ausbeute 2,1 g (etwa 83% d. Th.). Smp. scharf bei 217°.

$C_8H_{12}O_2N_6 \cdot 2\,AgNO_3$ (564,001) Ber. Ag 38,26 Gef. Ag 37,27

b) Die nach a) gewonnene Additionsverbindung mit 2 Mol Silbernitrat wird aus 200 ccm siedendem Wasser umkrystallisiert. Die beim Abkühlen entstehenden, heubündelartig zusammengewachsenen Nadeln werden nach dem Auswaschen mit Wasser, Äthanol und Äther in der Trockenpistole getrocknet. Smp. bei 213—217°.

$C_8H_{12}O_2N_6 \cdot AgNO_3$ (394,11) Ber. Ag 27,36 Gef. Ag 27,05

Silbersalz. Zu einer heißen, schwach ammoniakalischen Lösung von 0,5 g Cyanadipinsäure-hydrazid in 500 ccm siedendem Wasser wird eine ammoniakalische Lösung von Silbernitrat im Überschuß zugesetzt.

$C_8H_{10}O_2N_6Ag_2$ (337,969) Ber. Ag 49,26 Gef. Ag 49,74

Basisches Kupfersalz. Darstellung wie oben mehrfach beschrieben; dunkelgrünes Pulver.

$C_8H_{12}O_4N_6Cu_2$ (303,79) Ber. Cu 33,16 Gef. Cu 31,49

$N^{\beta}N'^{\beta}$-Dicyan-bernsteinsäure-dihydrazid

Fällt als mikrokrystallines, körniges Pulver beim Versetzen einer Lösung von 13,8 g Bernsteinsäure-dihydrazid und 20 g $KHCO_3$ in 175 ccm Wasser mit einer Lösung von 20 g Bromcyan in 200 ccm Wasser aus. Ausbeute 7 g (etwa 37% d. Th.). Löslich in Mineralsäuren. Schwer löslich in Wasser und den üblichen organischen Lösungsmitteln.

$C_6H_8O_2N_6$ (196,17) Ber. C 36,73 H 4,11 N 42,84
Gef. » 36,10 » 4,51 » 42,05

Hydrobromid. Krystallisiert in Tafeln (Spindeln und Sechsecke) beim Abkühlen einer Lösung von 1 g Dihydrazid in 10 ccm heißer 40proz. HBr. Smp. 241 bis 245° (Zers.).

$C_6H_8O_2N_6 \cdot 2\,HBr$ (358,02) Ber. HBr 45,22 Gef. HBr 45,50

Silbernitrat-Additionsverbindung. Auf die mehrfach beschriebene Weise dargestellt. Mikrokrystalliner, körniger Niederschlag.

$C_6H_8O_2N_6 \cdot 2\,AgNO_3$ (535,95) Ber. Ag 40,20 Gef. Ag 38,77

1,2,4-Triazolone-3

Die Darstellung der Triazolone durch Erhitzen der *Cyan-hydrazide* mit Kalilauge wurde stets so durchgeführt, daß etwa 1 g des Cyan-hydrazids mit 25 ccm 10proz. Kalilauge 1 Stunde am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt wurde. Die Lösung wurde dann abgekühlt, von einer geringen Trübung abfiltriert und mit verd. Salzsäure schwach angesäuert, wobei die Triazolone gewöhnlich sofort, mitunter nach einigem Stehen, gut krystallisiert ausfallen und aus Wasser oder Äthanol umkrystallisiert werden können.

In allen Fällen wurde beim Erhitzen der Cyan-hydrazide mit Kalilauge Ammoniakentwicklung beobachtet. Hierdurch und durch den teilweisen Verlauf einer alkalischen Hydrolyse der Cyan-hydrazide analog ihrer Aufspaltung durch Säuren finden die zum Teil mäßigen Ausbeuten an Triazolonen ihre Erklärung.

In ganz analoger Weise werden die *Acylsemicarbazide*, deren Gewinnung aus den Acylhydraziden und Kaliumcyanat schon erwähnt wurde, in die Triazolone übergeführt.

Die angegebene Konzentration der Lauge und die Reaktionszeit haben sich bei Serienversuchen mit Variation der Laugenkonzentration und der Erhitzungsdauer am Beispiel des Phenyl-acetyl-semicarbazids als ausreichend erwiesen. Längere Kochzeiten und auch wesentlich konzentriertere Laugen verbessern die Ausbeute an Triazolen nicht, drücken sie aber auch nicht herab.

5-Methyl-1,2,4-triazolon-3

Aus Cyan-acethydrazid. Die alkalische Lösung, die nach dem Verkochen des Cyan-hydrazids mit Kalilauge erhalten wird, gibt beim Ansäuern, auch nach dem Stehen über Nacht, keinen Niederschlag und wird nach dem Neutralisieren gegen Lackmus auf dem Wasserbade zur Trockene eingedampft, der etwas gelbliche Rückstand mit siedendem Äthanol extrahiert, die alkoholische Lösung zur Trockene gebracht und der Rückstand durch Sublimation gereinigt. Ausbeute etwa 20% d. Th. Smp. 245,0°. Bildet schon etwa ab 140° nadelförmige Sublimate; gegen 200° sehr rasche Umwandlung der großen Nadeln in kleine körnige Krystalle, aus denen beim weiteren Erhitzen wieder lange Nadeln herauswachsen. Das Produkt ist also anscheinend dimorph. Sehr leicht löslich in kaltem Wasser, merklich löslich in kaltem, mäßig gut in heißem Äthanol, der sich zum Umkrystallisieren eignet und aus dem die Substanz in unregelmäßig begrenzten Tafeln herauskommt. Wenig löslich in kaltem, leichter in heißem Aceton. Nicht merklich löslich in kaltem Benzol.

$C_3H_5ON_3$ (99,09) Ber. C 36,36 H 5,08 N 42,41
Gef. » 36,05 » 5,39 » 41,78

Aus Acetyl-semicarbazid. Eine Lösung von 5 g Acethydrazid in 25 ccm Wasser wird unter Kühlung mit 6,38 ccm 33,16proz. Salzsäure versetzt und eine Lösung von 5,5 g Kaliumcyanat in 10 ccm Wasser hinzugefügt. Nach etwa 10 Minuten wird eine Lösung von 4 g KOH in 10 ccm Wasser zugesetzt und das Ganze 1 Stunde am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Lösung filtriert, mit 20proz. Salzsäure gegen Lackmus neutralisiert und auf dem Wasserbad zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit siedendem abs. Äthanol extrahiert und die alkoholische Lösung zur Trockene eingedampft. Ausbeute 2,2 g (44% d. Th.). Das Rohprodukt wird durch Sublimation oberhalb 140° gereinigt und liefert ein Krystallisat, das völlig mit dem aus dem Cyan-acethydrazid erhaltenen Produkt übereinstimmt.

5-Benzyl-1,2,4-triazolon-3

Aus Cyan-phenyl-essigsäurehydrazid. Unregelmäßig begrenzte Tafeln, gelegentlich Dreiecke. Smp. 223,5°, Sublimationsbeginn gegen 160° unter Bildung von langgestreckten Rechtecken mit unregelmäßig begrenzter kurzer Kante; beim Gleichgewicht in der Schmelze häufig Ausbildung von Rhomben. Leicht löslich in siedendem Äthanol, weniger in kaltem. Leicht löslich in Ammoniak und Alkalilaugen und aus diesen Lösungen durch Säuren wieder fällbar.

$C_9H_9ON_3$ (175,19) Ber. N 23,99 Gef. N 24,12

Aus Phenyl-acetyl-semicarbazid. Zu einer Lösung von 15,0 g Phenyl-essigsäurehydrazid in 50 ccm Wasser fügt man unter Kühlung 1 Mol etwa 20proz. Salzsäure und dann eine Lösung von 8,2 g Kaliumcyanat in 25 ccm Wasser. Der sofort ausfallende krystalline Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und aus sehr wenig Wasser, in dem das Semicarbazid in der Hitze sehr

leicht löslich ist, umkrystallisiert. Große, rechteckige Tafeln. Ausbeute 11,7 g (86% d. Th.). Smp. 173° (Zers.). Beim Verkochen mit Kalilauge erhält man ein Produkt, das in allen Eigenschaften mit der aus dem Cyanhydrazid erhaltenen Substanz identisch ist. Ausbeute etwa 50 % d. Th.

Silbersalz. Fällt beim Zusammengießen einer heißen ammoniakalischen Lösung von 0,9 g Benzyltriazolon in 50 ccm Wasser und einer heißen ammoniakalischen Lösung von 3,5 g Silbernitrat in 20 ccm Wasser als farbloser Niederschlag aus.

$C_9H_7ON_3Ag_2$ (388,93) Ber. Ag 55,47 Gef. Ag 55,38

5-β-Phenyläthyl-1,2,4-triazolon-3

Aus Cyan-hydrozimtsäure-hydrazid. Wegen seines sehr ausgeprägten hydrophoben Verhaltens wird dieses Cyan-hydrazid durch 10proz. Kalilauge nicht genügend benetzt, doch gelingt es mit stärkerer Kalilauge leicht, das Cyanhydrazid in Lösung und zur Cyclisierung zu bringen. 2 g des Cyan-hydrazids werden mit einer Lösung von 8 g KOH in 32 ccm Wasser ½ Stunde am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird dann wie im allgemeinen Teil geschildert weiter behandelt. Das erhaltene Reaktionsprodukt wird aus wenig Wasser umkrystallisiert. Ausbeute 1 g. Tafeln. Wenig löslich in kaltem, reichlicher in heißem Wasser. Smp. 205°, sublimiert ab 150° in sehr kleinen Täfelchen, die nur sehr langsam wachsen und selten rechteckige Formen zeigen; ab 190° auch grobe Nadeln und Bildung großer, rundlich begrenzter Tafeln. Im Schmelztropfen wachsen beim Abkühlen große Tafeln mit rundlichen Kanten aus, deren Lichtbrechung nur wenig von der der Schmelze abweicht. Mitunter wurden an denselben Präparaten auch die Schmelzpunkte 206° und 210° gefunden, so daß Polymorphie vorzuliegen scheint.

$C_{11}H_{11}ON_3$ (189,21) Ber. C 63,47 H 5,86 N 22,21
Gef. » 62,95 » 5,96 » 21,79

5-Isopropyl-1,2,4-triazolon-3

Aus Isobutyryl-semicarbazid. Das Semicarbazid wurde nicht isoliert, sondern nach der Darstellung alsbald in Lösung (10proz. KOH) verkocht. Aus 5,5 g wurden 3,17 g Triazolon (48% d. Th.) erhalten. Smp. 235,0°, sublimiert ab 140° in feinen Nadeln.

$C_5H_9ON_3$ (127,15) Ber. C 47,23 H 6,97 N 33,05
Gef. » 47,21 » 7,30 » 32,76

Silbersalz. Fällt als weißer, flockiger Niederschlag aus beim Versetzen einer Lösung von 0,5 g des Triazolons in 40 ccm heißem Wasser mit einer conc. ammoniakalischen Lösung von 1,5 g Silbernitrat in 10 ccm Wasser. In Salpetersäure und Ammoniak leicht löslich. Sehr schwer löslich in Wasser. In der Kälte fällt das Silbersalz gallertartig aus.

$C_5H_7ON_3Ag_2$ (340,891) Ber. Ag 63,29 Gef. Ag 62,67

5-Phenyl-1,2,4-triazolon-3

Aus Cyan-benzhydrazid. Darstellung wie auf S. 197 beschrieben; Erhitzungsdauer 1½ Stunden. Ausbeute etwa 15% d. Th. Schwer löslich in den gewöhnlichen organischen Lösungsmitteln. Mäßig löslich in siedendem Benzol. Smp. 321°.

$C_8H_7ON_3$ (161,16) Ber. N 26,07 Gef. N 26,50

Silbersalz. Fällt als farbloser Niederschlag aus beim Eingießen einer siedend heißen Lösung von 0,16 g des Triazolons in 50 ccm verd. Ammoniak in eine heiße ammoniakalische Lösung von 0,7 g Silbernitrat in 10 ccm Wasser. Es wird bis zum

Verschwinden des überschüssigen Ammoniaks gekocht, der Niederschlag abfiltriert, mit heißem Wasser gewaschen und bei 110° getrocknet.

$C_8H_5ON_3Ag_2$ (374,90) Ber. Ag 57,53 Gef. Ag 57,07

Hexamethylen-glykol-bis-[β,β'-1,2,4-triazolon-(3)-yl-(5)-äthyläther]

Aus dem entsprechenden Semicarbazid ohne dessen Isolierung. Das Triazolin ist ein mikrokrystallines, farbloses Pulver. Darstellung des Semicarbazids aus Hexamethylenglykol und Acryl-nitril, Verseifung des Kondensationsproduktes zum Äthylester und Umwandlung des Esters über das Hydrazid mit Kaliumcyanat in das Semicarbazid. Ausbeute etwa 40% d. Th. Nach dem Umkrystallisieren aus wenig Wasser schmilzt das Produkt bei 210—213°.

$C_{14}H_{24}O_4N_6$ (340,38) Ber. C 49,40 H 7,11 N 24,69
Gef. » 49,31 » 7,19 » 23,98

Das Silbersalz wurde wie üblich gewonnen; farbloser, amorpher Niederschlag.

$C_{14}H_{20}O_4N_6Ag_4$ (565,93) Ber. Ag 56,20 Gef. Ag 54,88.

Diphenyl-substituierte Formazane und Tetrazoliumsalze

Von *Dietrich Jerchel* und *Hans Fischer*

(Aus dem Kaiser-Wilhelm-Institut für medizinische Forschung Heidelberg, Institut für Chemie)

Mit 1 Figur im Text

(Eingegangen am 9. März 1949)

Das erstmalig von H. v. Pechmann und P. Runge[1]) dargestellte Triphenyltetrazoliumchlorid (TTC) erhielt durch seine Verwendungsmöglichkeit als Indikatorsubstanz für Reduktionsvorgänge bei den verschiedensten biologischen Objekten im Pflanzen-[2]) und Tierreich[3]) Bedeutung. Man versuchte, die Darstellungsvorschriften für das Triphenylformazan und für dessen Dehydrierung (Alkylnitrit[1])- und Bleitetracetatverfahren[4]) zu verbessern[5]). Besondere Untersuchungen betref-

[1]) Ber. **27**, 2920 (1894).

[2]) D. Jerchel, Fiat Review of Biochemistry **39**, 64; G. Lakon, Ber. dtsch. bot. Ges., **60**, 299, 434 (1942); H. J. Cottrell, Nature **159**, 748 (1947); F. Flemion, H. Pooll Contrib. Boyce Thomson Inst. **15**, 243 (1948).

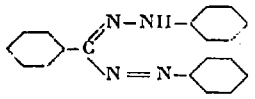
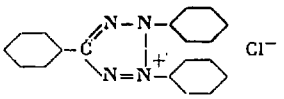
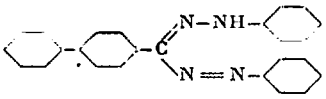
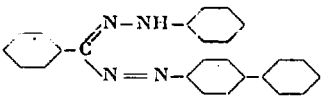
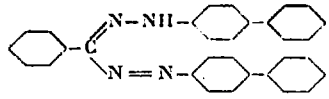
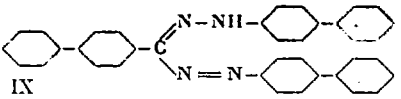
[3]) M. A. Mattson, C. O. Jensen, R. A. Dutcher, Science **106**, 294 (1947); F. H. Straus, N. D. Cheronis, E. Straus, Science **108**, 113 (1948); W. Antopul, S. Glaubach, L. Goldman, Public Health Reports **63**, 1231 (1948).

[4]) R. Kuhn, D. Jerchel, Ber. **74**, 941 (1941).

[5]) M. A. Mattson, C. O. Jensen, R. A. Dutcher, Am. Chem. Soc. **70**, 1284 (1948).

fen die Bestimmung des Reduktionspotentials[6]), die Produkte der Lichteinwirkung auf TTC[7]), die Veränderungen der Formazane im Licht[8]), das analoge Verhalten von Triazoliumsalzen[9]), die reduzierenden Fermentsysteme[10]) u. a. Es ergab sich der Wunsch, weitere Tetrazoliumsalze herzustellen, ihre Eigenschaften kennenzulernen und sie in Bezug auf ihre Brauchbarkeit als Indikatorsubstanzen zu prüfen. In der Tab. 1 sind die dargestellten Verbindungen (I bis X) zusammengefaßt.

Tab. 1. Formazane und Tetrazoliumsalze

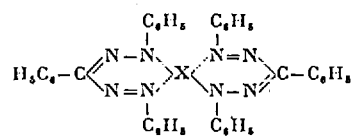
I  N,N′,C-Triphenyl-formazan Smp. 172—174°	II  2,3,5-Triphenyltetrazoliumchlorid (TTC) Smp. 256—258°
III  C-p-Diphenylyl-N,N′-diphenyl-formazan Smp. 194—195° IV: Entsprechendes Tetrazoliumchlorid Smp. 220—222°	V  C-Phenyl-N-p-diphenylyl-N′-phenyl-formazan Smp. 167—168° VI: Entsprechendes Tetrazoliumchlorid Smp. 242—243°
VII  C-Phenyl-N,N′-bis-p-diphenylyl-formazan Smp. 172—173° VIII: Entsprechendes Tetrazoliumchlorid Smp. 271—273°	IX  N,N′,C-Tris-p-diphenylyl-formazan Smp. 214—216° X: Entsprechendes Tetrazoliumchlorid Smp. 220—221°

Bequem und schnell läßt sich heute sehr reines Triphenylformazan (I) aus käuflichem TTC[11]) durch Reduktion z. B. mit Ascorbinsäure prä-

[6]) D. Jerchel, W. Möhle Ber. 77, 591 (1944).
[7]) J. Hausser, D. Jerchel, R. Kuhn, Ber. 82 (1949) im Druck.
[8])[9])[10]) R. Kuhn, Kolloquium des Kaiser-Wilhelm-Institutes Heidelberg, 22. 11. 1948.
[11]) „Tetrazol" der Farbwerke Bayer, Leverkusen.

parativ gewinnen. Durch Umsetzung mit alkoholischer Kupfer-, Kobalt-, Nickelacetatlösung lassen sich in fast schwarz erscheinenden Kristallen außerordentlich schwer lösliche Komplexverbindungen darstellen.

Tab. 2. Triphenylformazan-Komplexverbindungen

$C_{38}H_{30}N_8Cu$ Schmp. 233—234°	
$C_{38}H_{30}N_8Co$ Schmp. 147—150°	
$C_{38}H_{30}N_8Ni$ Schmp. 292—294°	

X = Cu, Co, Ni

Das nach der Dehydrierung mit Amylnitrit oder Bleitetracetat anfallende Triphenyltetrazoliumchlorid (II) enthält meistens noch wechselnde Mengen eines Chloridchlorhydrates, das der wäßrigen Lösung saure Reaktion verleiht. Um reinstes TTC zu erhalten, krystallisiert man das Rohprodukt mehrmals aus Alkohol/Äther, besser noch aus Pyridin und anschließend aus Alkohol/Äther. Durch Schwerlöslichkeit und scharfe Schmelzpunkte zeichnen sich das Rhodanid, das Pikrat sowie die Quecksilberchloriddoppelverbindung des TTC (Tab. 3) aus.

Tab. 3. Schwerlösliche Triphenyltetrazoliumsalze

Rhodanid	$C_{20}H_{15}N_5S$	Schmp. 134—136°
Pikrat	$C_{25}H_{17}N_7O_7$	Schmp. 186—188°
$HgCl_2$-Verbindung	$C_{19}H_{15}N_4Cl_3Hg$	Schmp. 235—237°

H.-J. Bielig[12]) hat festgestellt, daß bei der Schardinger-Reaktion der Milch sich TTC an Stelle von Methylenblau verwenden läßt.

In Angleichung an die Modellversuche zur Schardinger-Reaktion wie sie G. Bredig und F. Sommer[13]) unter Verwendung von „anorganischem Ferment" (Pt, Jr) mit Methylenblau als Farbindikator beschrieben haben, wurden Versuche mit TTC angestellt. Fügt man zu einer wäßrigen, mit wenig NaOH und etwas 25proz. Formalin versetzten TTC-Lösung einen Tropfen kolloidale Palladiumlösung, dann tritt sofort Rotfärbung und Formazanabscheidung ein. Dies ist ein Versuch, der sich besonders zur Demonstration eignet, einfacher als derjenige mit Methylenblau im luftleeren Thunbergröhrchen. An die Stelle des Formaldehyds kann u. a. auch Acetaldehyd oder Glukose treten.

Im folgenden wird die Synthese von p-Diphenylyl-tetrazoliumsalzen beschrieben. Aus ihnen entstehen durch Reduktion — dies ist für ihre Verwendung als Indikatorsubstanzen von Interesse — außerordentlich tief gefärbte und schwer lösliche Formazane. Im Hinblick auf bio-

[12]) Unveröffentlicht.
[13]) Zschr. phys. Chem. **70**, 34 (1910).

logische Anwendungen wurden Versuche über die Toxicität der beschriebenen Tetrazoliumsalze angestellt.

Die Diphenylylformazane III, V, VII, IX wurden unter Verwendung von Pyridin/Methanol als Lösungsmittel bei der Kupplungsreaktion dargestellt. Der als Ausgangsmaterial für die Formazane III und IX benötigte p-Diphenylylaldehyd wurde nach L. Gattermann[14]) aus Diphenyl mit Aluminiumchlorid und Kupferchlorür gewonnen. Für die Formazane V, VII und IX benötigte man 4-Aminodiphenyl. Dieses wurde aus 4-Nitrodiphenyl durch Reduktion mit Wasserstoff und Raney-Nickel in guter Ausbeute erhalten. Das zur Darstellung von IX benötigte p-Hydrazinodiphenyl wurde aus dem Diazoniumsalz des 4-Aminodiphenyls durch Reduktion mit Natriumsulfit in Form seines Chlorhydrates dargestellt.

Die Diphenylylformazane zeichnen sich durch sehr tiefe rote Farben aus. Von den isomeren Monodiphenylylformazanen absorbiert V (Diphenyl an N) langwelliger als III (Diphenyl an C). Die Anhäufung von Diphenylresten bewirkt weitere Farbvertiefung (Farbe der Kristalle Tab. 4; Farbe der Lösung Fig. 1).

Tab. 4

III	tiefrote Kristalle
V	tiefrote Kristalle
VII	violettrote Kristalle
IX	metallglänzende, tiefdunkelrote Kristalle

Die Absorptionskurve (in Benzol) des Tri-diphenylyl-formazans (IX) zeigt im Sichtbaren ein Maximum bei 540 mμ, das um 40 mμ langwelliger ist als dasjenige von Triphenylformazan (I, 500 mμ).

Die Dehydrierung der Formazane zu den entsprechenden Tetrazoliumsalzen (II, IV, VI, VIII, X) wurde mit Amylnitrit durchgeführt. Durch scharfe Schmelzpunkte (Punkte der beginnenden Zersetzung) sind diese Verbindungen charakterisiert. Mit der mehrfachen Diphenylsubstitution wird die Löslichkeit in Wasser geringer. Während TTC noch sehr leicht löslich ist, gelingt es schon vom Tetrazoliumsalz VI nur noch 0,1proz. wäßrige Lösungen herzustellen.

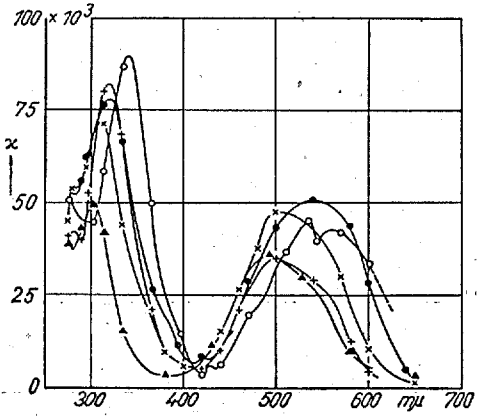


Fig. 1. Absorptionsspektren von Formazanen in Benzol
▼——▼ I; +——+ III; ×——× V; ●——● VII; ○——○ IX.

Für biologische Anwendungen war es von Interesse, orientierende Versuche über die Giftigkeit der verschiedenen Tetrazoliumsalze anzustellen. Dieser Aufgabe unterzog sich H. Querner vom Zoologischen Institut der Universität Heidelberg. Die Grenzen der Verträglichkeit von TTC sowohl bei intraperitonealer als auch bei intravenöser Applikation gehen aus Tab. 5 hervor.

[14]) A. 347, 381 (1906).

Tab. 5. Orientierende Bestimmung der Verträglichkeit von TTC für die Maus

TTC wurde in Ringer-Lösung gelöst, intraperitoneal wurden je 0,5 ccm, intravenös 0,1 und 0,2 ccm davon gespritzt.

mg TTC/g Maus	Zahl der Mäuse im Versuch	gestorben	Lebensdauer nach der Applikation
intraperitoneal			
0,005—0,010	8	1	90 Stunden
0,011—0,020	11	5	5—41 »
0,021—0,030	9	9	1— 6 »
0,031—0,070	8	8	¼— 1. Stunde
intravenös			
0,0005—0,005	3	0	
0,005 —0,02	3	3	0,009 nach 14 Std.
			0,010 » 11 »
			0,020 » 2 »

Sie liegen bei etwa 20 γ pro Gramm Maus im ersten, bei etwa 5 γ pro Gramm Maus im zweiten Fall. Als Dauerdosis wurden über 21 Tage 6 γ pro g i. p. vertragen. Die mikroskopische Betrachtung der i. p. gespritzten, kurz nach dem Tode sezierten Tiere zeigte Ablagerung von Formazan im Fettgewebe der Bauchhöhle.

Auch an *Fischen* wurden orientierende Giftigkeitsversuche angestellt. Als Testobjekt wurden 20 Tage alte Barben *(Barbus conchonius)* verwendet, die in einer von F. E. Lehmann[15]) angegebenen Zuchtlösung gehalten wurden; dieser Lösung setzte man das zu prüfende Tetrazoliumsalz zu. Die Ergebnisse sind in Tab. 6 verzeichnet. Aus dieser Zusammenstellung ergibt sich, daß die Toxicität mit der aromatischen

Tab. 6. Orientierende Giftigkeitsversuche an Fischen *(Barbus conchonius)*

Konz.	Subst.: Methyl-diphenyl-tetrazoliumchlorid	TTC	IV	VI	VIII	X
	Zahl der Tage, nach denen von 6 Fischen 4 tot waren					
0,1 %	4	1	2	—	—	nicht
0,05%	4	2	2	—	4	genügend
0,01%	8	5	2	*)	5	löslich

*) alle 6 Tiere starben

Kontrolle: Am 12. Tage lebten in den Kontrollansätzen ohne Substanz noch 4 oder mehr Tiere.

[15]) Revue Suisse 55, 1 (1948): 50 Teile m/50 $MgSO_4$, 130 Teile m/50 $CaCl_2$, 16 Teile m/50 NaCl, 4 Teile m/50 KCl.

Substitution zunimmt. Methyl-diphenyl-tetrazoliumchlorid ist deutlich weniger toxisch als TTC und die untersuchten Diphenylylhomologen. Interessant ist die Beobachtung, daß die letzteren (insbesondere VI) im Gegensatz zu TTC konservierend auf die toten Fischorganismen wirkten.

Wir danken Frau Dr. J. Hausser für die Messung der Absorptionsspektren sowie Herrn Dr. F. Richter vom Beilstein-Institut für seine Ratschläge zur Nomenklatur.

Beschreibung der Versuche[16])

1. Metallkomplexe des Triphenylformazans

Aus käuflichem Triphenyltetrazoliumchlorid[11]) läßt sich reines Triphenylformazan (I) durch Reduktion mit Ascorbinsäure erhalten. Versetzt man eine Lösung von 500 mg TTC in 20 ccm Wasser mit einer Lösung von 300 mg Ascorbinsäure in 5 ccm Wasser, so scheidet sich sofort nach Zusatz einiger Tropfen 2nNaOH das Formazan aus. Nach einmaliger Kristallisation aus Aceton zeigte es den Schmp. 172—174°.

Fügt man zur methanolischen Lösung von Triphenylformazan eine alkoholische Lösung von *Kupfer*acetat, so scheiden sich nach einigen Minuten nahezu schwarze Nadeln aus vom Schmp. 233—234°.

$C_{39}H_{30}N_8Cu$ (662,3) Ber. N 16,92 Cu 9,64
Gef. » 16,61 » 9,93

In gleicher Weise entstanden die *Kobalt-* und *Nickel*-Verbindungen des Triphenylformazans mit den Schmp. 147—150° und 292—294°.

$C_{39}H_{30}N_8Co$ (657,6) Ber. C 69,40 H 4,60 N 17,04
Gef. » 69,66 » 4,66 » 16.62.

$C_{39}H_{30}N_8Ni$ (657,4) Ber. » 69,43 » 4,60 » 17,05
Gef. » 69,93 » 4,92 » 16,95

2. *2,3,5-Triphenyl-tetrazoliumchlorid* (II)

Um besonders reines Triphenyltetrazoliumchlorid zu erhalten, kristallisiert man das durch Dehydrierung aus dem Formazan erhaltene oder auch das käufliche Tetrazoliumsalz aus 25 Teilen Pyridin mit einigen Tropfen Äther und im Anschluß daran aus 15 Teilen Alkohol + 15 Teilen Äther, die man in kleinen Anteilen zugibt, um und erhält so rein weiße Kristallnädelchen vom Schmp. 265—258°.

Versetzt man eine alkoholische Lösung von reinstem TTC mit in Alkohol gelöstem Ammoniumrhodanid, fällt sofort das *Rhodanid* in gelben Nädelchen aus. Kristallisation aus Alkohol/Äther. Schmp. 134—136°.

$C_{20}H_{15}N_5S$ (357,4) Ber. N 19,60 Gef. N 20,02

Das in Wasser außerordentlich schwer lösliche *Pikrat* kristallisiert aus Äthanol in herrlichen gelben Nadeln vom Schmp. 186—188°.

$C_{25}H_{17}N_7O_7$ (527,4) Ber. C 56,93 H 3,24 N 18,59
Gef. » 56,87, 56,92 » 3,41, 3,42 » 19,04

[16]) Alle Schmelzpunkte wurden im Berl-Block durchgeführt.

Versetzt man eine wäßrige Lösung von TTC in der Wärme mit gesättigter wäßriger *Sublimatlösung*, so scheidet sich das *Doppelsalz* in Kristallblättchen aus. Kristallisation aus 50proz. Alkohol führt zu analysenreiner Substanz vom Schmp. 235—237°.

$C_{19}H_{15}N_4Cl_3Hg$ (606,3) Ber. N 9,24 Hg 33,09
Gef. » 9,09 » 31,6

Gibt man zu einer Lösung von 1 mg TTC in 1 ccm Wasser 5 Tropfen 2n-NaOH, 2 Tropfen einer 1proz. kolloidalen Palladium-Lösung und 1 Tropfen 25proz. wäßriger Formalin-Lösung, dann tritt schlagartig Rotfärbung und Triphenylformazan als Niederschlag auf (vgl. S. 202).

3. C-Diphenylyl-N,N'-diphenyl-formazan (III)

8,4 g p-Phenyl-benzaldehyd-phenylhydrazon[14]), gelöst in 20 ccm Pyridin und 400 ccm Methanol, werden bei 0° unter Zusatz von 17 g krist. Natriumacetat mit der Diazoniumsalzlösung aus 2,8 g Anilin unter gutem Rühren versetzt. Nach 6 Stunden kann man 10 g Formazan in fester Form gewinnen. Die Kristallisation erfolgt aus Aceton/Wasser; so erhält man 5 g nadelförmig kristallisierende, tiefrote Substanz vom Schmp. 194—195°.

$C_{25}H_{20}N_4$ (376,4) Ber. C 79,76 H 5,35 N 14,89
Gef. » 79,43 » 5,31 » 14,96

5-p-Diphenyl-2,3-diphenyl-tetrazoliumchlorid (IV). 2 g von III werden in 80 ccm Chloroform der Dehydrierung mit Amylnitrit unterworfen. Das Tetrazoliumsalz kristallisiert aus der Reaktionslösung in weißen Nadeln aus, die Kristallisation wird durch Ätherzusatz vervollständigt, aus Methanol/Äther kristallisiert erhält man 1 g zur Analyse. Schmp. 220—222°. Trocknung bei 110°/14 mm.

$C_{25}H_{19}N_4Cl \cdot CH_3OH$ (442,9) Ber. C 70,50 H 5,23 N 12,65
Gef. » 70,94 » 5,02 » 12,63

4. C-Phenyl-N-p-diphenylyl-N'-phenyl-formazan (V)

Aus 9 g Benzaldehydphenylhydrazon und der Diazoniumsalzlösung aus 9,4 g p-Aminobiphenyl-hydrochlorid[17]) entstanden unter den üblichen Bedingungen 5 g reines Formazan aus Aceton/Wasser in tiefroten Nadeln vom Schmp. 167—168°[18]). Zum Unterschied wurde bei der Diazotierung das Natriumnitrit hier jedoch in fester Form auf einmal zugegeben, dadurch wurde ein einheitlicher Reaktionsverlauf gewährleistet.

$C_{25}H_{20}N_4$ (376,4) Ber. C 79,76 H 5,35 N 14,89
Gef. » 79,74 » 5,28 » 14,49

2-Phenyl-3-p-diphenylyl-5-phenyl-tetrazoliumchlorid (VI). Die Dehydrierung von 3 g des Formazans V mit Amylnitrit in Chloroform ergab 2 g Tetrazoliumsalz. Es wurde aus Alkohol/Äther kristallisiert und hatte den Schmp. 242—243°.

$C_{25}H_{19}N_4Cl$ (410,9) Ber. C 73,07 H 4,66 N 13,64 Cl 8,63
Gef. » 72,98 » 4,62 » 13,68 » 8,90

---

[17]) 4-Nitro-biphenyl: J. Elks, J. W. Haworth, D. H. Hey, Chem. Soc. 1940, 1284. Die Reduktion zu 4-Aminobiphenyl wurde mit Wasserstoff und Raney-Nickel bei Zimmertemperatur und 100 Atm. Druck in Autoklaven durchgeführt.

[18]) F. 174° aus Chloroform (Alkohol), E. Wedekind, A. 300, 253 (1897).

5. C-Phenyl-N,N'-bis-p-diphenylyl-formazan (VII)

Das als Ausgangsmaterial benötigte *p-Hydrazino-biphenyl* wurde auf folgendem Wege erhalten: 20 g p-Biphenylamin-hydrochlorid wurden entsprechend der Vorschrift zur Darstellung von diazotiertem p-Nitroanilin zunächst mit 60 ccm HCl (1,19) und 160 ccm Wasser in einer Reibschale verrieben; sodann auf 0° abgekühlt und mit 10 g $NaNO_2$ diazotiert, überschüssiges Nitrit wurde mit Harnstoff zerstört. Die so erhaltene Diazoniumsalzlösung wird zu eisgekühlter Natriumsulfitlösung (aus 300 ccm techn. Bisulfitlösung (d = 1,345) und 100 ccm 2n-NaOH gegeben. Nach ½stündigem Stehen im Eisbad wurde 3 Std. auf dem Dampfbad erwärmt, dabei langsam mit 2n-NaOH alkalisch gemacht und mit 300 ccm Methanol versetzt. Nach heißer Filtration und Ansäuern mit conc. HCl fällt das Hydrochlorid des Biphenylhydrazins als rein weiße Substanz aus. Ausbeute 6—10 g.

Durch Zusammenbringen von 2 g Biphenyl-hydrazin-hydrochlorid und 1 g Benzaldehyd in Äthylalkohol wurde nach Umkristallisation aus Alkohol/Wasser 1 g reines *Benzaldehyd-biphenylhydrazon* vom Schmp. 126° erhalten.

Die Kupplung von 0,95 g Hydrazon mit dem Diazoniumsalz aus 0,6 g Biphenylamin führte zu 0,2 g aus Aceton in violettroten Nadeln anfallendem Formazan vom Schmp. 172—173°.

$C_{31}H_{24}N_4$ (452,5) Ber. C 82,27 H 5,35 N 12,38
Gef. » 82,20 » 5,91 » 11,97

5-Phenyl-2,3-bis-p-diphenylyl-tetrazoliumchlorid (VIII). Die Dehydrierung von 2,5 g des Formazans VII mit Amylnitrit in Chloroform mit anschließender Umkristallisation aus Alkohol/Äther ergab 0,8 g in Nadeln kristallisierendes Tetrazoliumsalz, eine reine, weiße Substanz vom Schmp. 271—273°.

$C_{31}H_{23}N_4Cl$ (487) Ber. C 76,45 H 4,76 N 11,51
Gef. » 76,53 » 5,05 » 11,39

6. N,N',C-Tris-p-diphenylyl-formazan (IX)

Aus 0,9 g p-Phenylbenzaldehyd und 1 g p-Hydrazinodiphenyl-hydrochlorid wurde 0,6 g des Hydrazons mit dem Schmp. 104—105° dargestellt.

1,7 g dieses Hydrazons, in 70 ccm Pyridin gelöst, wurden mit dem aus 0,95 g Biphenylamin-hydrochlorid entstandenen Diazoniumsalz, gelöst in möglichst wenig Wasser, gekuppelt. So erhielt man nach Umkristallisation aus Aceton 0,6 g analysenreines Formazan (a) in metallisch glänzenden, schwarzroten Nadeln vom Schmp. 190—193°. Die Kristallisation aus Benzol führte zu einem analysenreinen Produkt (b) vom Schmp. 211—213°, aus Chloroform zu einem solchen (c) vom Schmp. 214—216°.

$C_{37}H_{28}N_4$ (528,61) Ber. C 84,05 H 5,34 N 10,60
Gef. (a) » 83,96 » 5,29 » 10,53
(b) » 83,99 » 5,44 » 10,34
(c) » 83,96 » 5,79 » 10,66

2,3,5-Tris-p-diphenylyl-Tetrazoliumchlorid (X). Aus 1 g von IX erhielt man nach der Dehydrierung mit Amylnitrit und dreimaliger Kristallisation aus Alkohol/Äther 0,8 g schwach gelblich gefärbtes, in feinsten Nadeln kristallisierendes Tetrazoliumsalz vom Schmp. 220—221°. Die Trocknung wurde bei 140°/14 mm durchgeführt. Dieses Tetrazoliumsalz ist in Wasser schwer löslich.

$C_{37}H_{27}N_4Cl \cdot H_2O$ (581,1) Ber. C 76,47 H 5,03 N 9,64
Gef. » 76,34, 76,66, 76,42 » 5,49, 5,18, 4,92 » 9,47, 9,61

Über Diformazane und Ditetrazoliumsalze

Von *Dietrich Jerchel* und *Hans Fischer*

(Aus dem Kaiser-Wilhelm-Institut für medizinische Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie)

Mit 1 Figur im Text.

(Eingegangen am 9. März 1949)

Dem Wunsche folgend, für biologische Zwecke Indikatorsubstanzen vom Typ des Triphenyltetrazoliumchlorids (TTC), jedoch mit andersartigen Substituenten, darzustellen, um damit vielleicht zu für den tierischen Organismus weniger toxischen und auch tiefer färbenden Substanzen zu kommen, wurde eine Reihe von Ditetrazoliumsalzen synthetisiert (Tab. 1). Die Erwartung, daß diese Tetrazoliumsalze mit *zwei* quartären Stickstoffatomen im Molekül für eine biologische Anwendung noch genügend wasserlöslich sein würden, bestätigte sich. Die aus ihnen entstehenden Diformazane zeichnen sich durch sehr tiefe rote Farbe und geringe Löslichkeit aus. Die Absorptionskurven sind auf Fig. 1 dargestellt. Auf Grund der genannten Eigenschaften ist mit einer besonderen Eignung als Indikatorsubstanz zu rechnen.

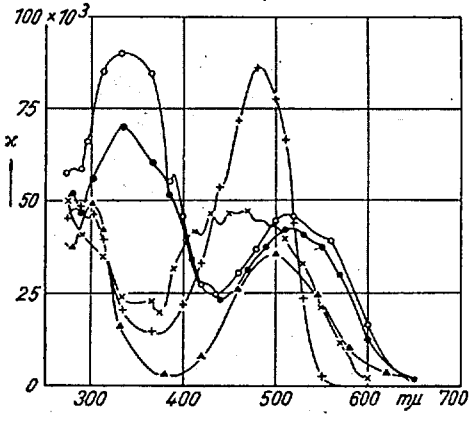
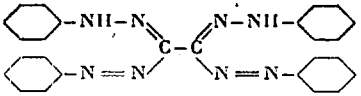


Fig. 1. Absorptionsspektren von Diformazanen
+——+ I; ×——× III; •——• V;
○——○ VII; ▲——▲ Triphenylformazan

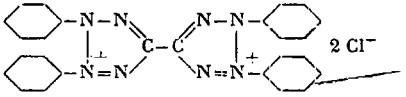
Die Darstellung des in diese Arbeit aufgenommenen 5,5′-Dimethyl-3,3′-diphenyl-2,2′-di-p-diphenylen-ditetrazoliumchlorids (X) wurde bereits von R. Kuhn und E. Ludolphy[1]) beschrieben. Eine Verbindung des gleichen Typs, das 5,5′,3,3′-Tetraphenyl-2,2′-di-p-diphenylen-ditetrazoliumchlorid, benützten vor kurzem W. Antopul, S. Glaubach und L. Goldman[2]) für Versuche an tierischem Gewebe, Bakterien und Zwiebelwurzelspitzen. Die letztgenannte Verbindung wird als weniger toxisch gegenüber tierischen Zellen im Vergleich mit TTC bezeichnet.

[1]) Diplomarbeit E. Ludolphy, Universität Heidelberg (Nov. 1947).
[2]) Public Health Reports 63, 1231 (1948).

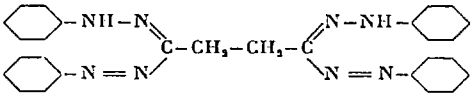
Tab. 1. Diformazane und Ditetrazoliumchloride[3])



N,N′,N″,N‴-Tetraphenyl-C,C′-diformazyl; Smp. 208—210°

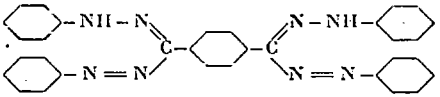
II 

2,3,2′,3′-Tetraphenyl-5,5′-ditetrazoliumchlorid; Smp. 265—268°.

III 

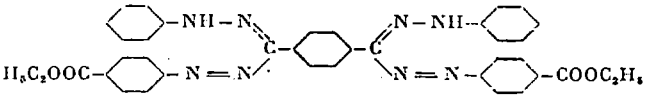
N,N′,N″,N‴-Tetraphenyl-C,C′-äthylen-diformazan; Smp. 148—149°

IV. Ditetrazoliumchlorid; Smp. 262° (Rhodanid Smp. 168°)

V 

N,N′,N″,N‴-Tetraphenyl-C,C′-p-phenylen-diformazan; Smp. 208—210°

VI. Ditetrazoliumchlorid; Smp. 273—274°

VII 

N,N″-Diphenyl-N′,N‴-bis-(4-carbäthoxy-phenyl)-C,C′-p-phenylen-diformazan; Smp. 224—225°

VIII. Ditetrazoliumchlorid; Smp. 322°

IX

C,C′-Dimethyl-N,N″-diphenyl-N′,N‴-p-diphenylen-diformazan; Smp. 197°

X. Ditetrazoliumchlorid; Smp. 243°

[3]) Die für die Tetrazoliumsalze angegebenen Schmelzpunkte geben gleichzeitig die Temperatur der beginnenden Zersetzung an.

Aus Lävulinsäure und diazotiertem Anilin erhielten wir das einfachste, bereits bekannte Diformazan[4]); über sein schön kristallisierendes Hydrochlorid wurde es gereinigt. Zur Dehydrierung wurde das Hydrochlorid mit Bleitetracetat behandelt. Aus dem erhaltenen Ditetrazoliumsalz II ließ sich (selbst bei 140°/14 mm) 1 Mol HCl und 1 Mol H_2O nicht entfernen.

Der als Ausgangsmaterial für das Diformazan III benötigte Succindialdehyd wurde aus Pyrrol[5]) gewonnen und in sein Diphenylhydrazon übergeführt. Die Kupplung erfolgte in Pyridin/Methanol. Das durch Dehydrierung entstehende Ditetrazoliumsalz IV hielt bis 150° 3 Mol. Kristallwasser fest, das aus dem Dichlorid erhaltene Dirhodanid zeichnete sich durch besondere Schwerlöslichkeit aus.

Terephtalaldehyd, der aus p-Xylol über die Tetrabromverbindung dargestellt wurde,[6]) liefert das in violetten Nadeln kristallisierende Diformazan V. Mit Amylnitrit + HCl erhält man daraus das mit 2 Molen H_2O kristallisierende Ditetrazoliumsalz VI.

Vom Diphenylhydrazon des gleichen Dialdehyds ausgehend, führte die Kupplung mit dem Diazoniumsalz des p-Aminobenzoesäureesters zum Diformazan VII, welches sich durch Dehydrierung in das dazugehörige Ditetrazoliumsalz VIII überführen ließ.

Das Formazan IX erhielt man durch Kupplung von tetrazotiertem Benzidin mit Benzaldehyddiphenylhydrazon in tiefroten Kristallen. Die Dehydrierung erfolgte mit Amylnitrit und führte zu dem mit 2 Mol H_2O kristallisierenden Ditetrazoliumsalz X[2]).

An Fischen (*Barbus conchonius*, etwa 20 Tage alt) führte Herr H. Querner am Zoologischen Institut der Universität Heidelberg orien-

Tab. 3. Vergleichende Toxicitätsuntersuchungen am Fisch *Barbus conchonius*

Als Lösungsmittel für die zu prüfenden Substanzen wurde das Salzgemisch nach F. E. Lehmann[7]) verwendet.

Konz.	Substanz:			
	TTC	IV	VI	VIII
	Zahl der Tage, nach denen von 6 Fischen 4 tot waren			
0,1 %	1	9	1	2
0,05%	2	9	5	7
0,01%	5	10	7	9

Kontrolle: Am 12. Tage lebten in den Kontrollansätzen ohne Substanz noch 4 oder mehr Tiere.

[4]) E. Bamberger, J. Müller, J. pr. 64, 215 (1901).
[5]) C. Harries, Ber. 35, 1183 (1902). — R. Willstätter, W. Heubner, Ber. 40, 3871 (1907).
[6]) P. Ruggli, E. Girod, Helv. 27, 1468 (1944); Org. Synth. 20, 92 (1940).
[7]) Revue Suisse 55, 1 (1948).

tierende Untersuchungen über die Verträglichkeit der Tetrazoliumverbindungen durch (Tab. 3).

Diese Untersuchungen geben einen Hinweis darauf, daß das sich vom Succindialdehyd ableitende Ditetrazoliumsalz IV hier die *un*giftigste Substanz ist. Dann folgen die Substanzen VIII, VI; TTC ist toxischer als alle untersuchten Ditetrazoliumsalze.

Sowohl TTC als auch die Tetrazoliumsalze VIII und X wurden von den Herren H.-J. Bielig und H. Querner[8]) an der Biologischen Anstalt Helgoland, z. Z. List/Sylt, für biologische Beobachtungen an *Hydrozoen*, *Anthozoen*, *Anneliden* (Entwicklungsstadien bis Trochophora-Larve), *Mollusken* und *Seeigeln* (Entwicklungsstadien bis zum Pluteus) verwendet. Die Versuche wurden in Meerwasser angestellt. Auch an diesen Objekten konnte man eine Abnahme der Giftigkeit von TTC und X über die mitgeprüften Äthyl- und Methyldiphenyltetrazoliumchloride zur Substanz VIII, dem Derivat des Terephtaldialdehyds, feststellen. So entwickelten sich z. B. befruchtete Seeigeleier in vergleichbaren Zeiten bis zur annähernd normalen Gastrula nur noch in 0,01proz. TTC- bzw. 0,05proz. X-Lösung, aber sogar in 0,2proz. VIII-Lösung.

Wir danken Frau Dr. J. Hausser für die Messung von Absorptionsspektren und Herrn Dr. F. Richter vom Beilstein-Institut für seine Ratschläge zur Nomenklatur der beschriebenen Verbindungen.

Beschreibung der Versuche[9])

1. N,N',N'',N'''-Tetraphenyl-C,C'-diformazyl (I)

Der Vorschrift von E. Bamberger und J. Müller[4]) folgend, wurden aus 58 g Lävulinsäure und 47 g Anilin 44 g rohes Diformazyl dargestellt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Chloroform/Äthylalkohol erhielt man 1,5 g der reinen Verbindung in metallisch glänzenden Blättchen vom Smp. 208—210°.

Kocht man 22 g des Rohproduktes mit 1 l Wasser, filtriert heiß, nimmt den Rückstand in Äthylalkohol auf und gibt 250 ccm Salzsäure 1 : 1 hinzu, so kristallisieren 11 g des Hydrochlorids in schönen, roten Blättchen vom Zersp. 245° aus.

2,3,2',3'-Tetraphenyl-5,5'-ditetrazoliumchlorid (II). 1,2 g Tetraphenyl-diformazylhydrochlorid wurden in 70 ccm Chloroform aufgeschlämmt. Hierzu wurden auf einmal 2,2 g Bleitetracetat hinzugefügt. Nach einigen Minuten war die Lösung farblos. Das Chloroform wurde i. V. abgedampft, der Rückstand in 30 ccm Äthylalkohol aufgenommen, das Blei durch Einleiten von HCl-Gas als Chlorid ausgefällt, abfiltriert und etwa zur Hälfte eingedampft. Nach Versetzen mit 80 ccm abs. Äther scheidet sich das Ditetrazoliumsalz ab. Zweimalige Kristallisation aus Alkohol/Äther führte zu 200 mg eines Präparates vom Smp. 265—268°. Die Trocknung zur Analyse erfolgte bei 140°/14 mm.

$C_{26}H_{20}N_8Cl_2 \cdot 2\,HCl \cdot H_2O$ (606,36) Ber. C 51,50 H 3,99 N 18,48
Gef. » 51,69 » 4,07 » 18,27

2. N,N',N'',N'''-Tetraphenyl-C,C'-äthylen-diformazan (III)

Succindialdehyd konnte nach C. Harries[5]) und R. Willstätter[5]) als Diphenylhydrazon vom Smp. 108—109° aus Pyrrol gewonnen werden. Auf Isolierung des freien Aldehyds wurde verzichtet. Die nach der Spaltung des Aldoxims erhaltene

[8]) Zschr. f. Naturforsch. 3b (1949) im Druck.

[9]) Alle Schmelzpunkte wurden im Berl-Block bestimmt.

wäßrige Dialdehydlösung wurde mit Phenylhydrazin in Alkohol versetzt. Nach Erhitzen bis zum Sieden und Wiedererkalten scheidet sich das Dihydrazon in Kristallnadeln aus. Aus 33,5 g Pyrrol wurden 8 g des analysenreinen Dihydrazons erhalten.

1,3 g Succindialdehyd-diphenylhydrazon und 2,5 g krist. Natriumacetat wurden in 100 ccm Methanol unter Zusatz von 15 ccm Pyridin gelöst. Zu dieser auf —5° abgekühlten Lösung wurde das in wenig Wasser gelöste Diazoniumchlorid aus 0,9 g Anilin unter guter Rührung und Kühlung zugegeben. Nach Versetzen mit 100 ccm Wasser fiel das Diformazan als roter Niederschlag aus. 1,5 g in Nadeln kristallisiertes Diformazan vom Smp. 148—149° ergaben sich nach zweimaliger Umkristallisation aus Äthanol/Essigester (4 : 1).

$C_{28}H_{26}N_8$ (474,5) Ber. C 70,86 H 5,52 N 23,62
Gef. » 71,01 » 5,24 » 23,76

Ditetrazoliumchlorid IV. 1,2 g Diformazan III wurden der Dehydrierung mit 2,2 g Bleitetracetat in Chloroform unterworfen. Wir erhielten 0,3 g des mit 3 Molen Wasser kristallisierenden Tetrazoliumsalzes, das nach Trocknung bei 110°/14 mm den Smp. 262° (bei 150° Kristallwasserentbindung) zeigte.

$C_{28}H_{24}N_8Cl_2 \cdot 3H_2O$ (597,5) Ber. C 56,28 H 5,06 N 18,76 Cl 11,84
Gef. » 56,34 » 4,84 » 19,26 » 11,10

Versetzte man die wäßrige Lösung des Chlorids mit einer Lösung von Ammoniumrhodanid in Wasser, dann fiel das *Dirhodanid* in Form eines gelbbraunen Niederschlages aus. Aus Alkohol kristallisiert hatte es den Smp. 165°.

$C_{30}H_{24}N_{10}S_2 \cdot H_2O$ (606,7) Ber. C 59,39 H 4,32 N 23,09
Gef. » 59,42 » 4,63 » 23,40

3. N,N',N'',N'''-Tetraphenyl-C,C'-p-phenylen-diformazan (V)

Aus 10 g Terephtalaldehyd-di-phenylhydrazon[6]) vom Smp. 263—265° wurden in 700 ccm Pyridin und 200 ccm Äthanol nach Zugabe der berechneten Menge an diazotiertem Anilin 15 g rohes Diformazan erhalten. Nach verlustreicher Kristallisation aus Pyridin/Wasser und Benzol/Benzin erhält man das analysenreine Formazan in violettroten Kristallnadeln vom Smp. 208—210°.

$C_{32}H_{26}N_8$ (522,7) Ber. C 73,54 H 5,02 N 21,44
Gef. » 73,73 » 5,21 » 21,04

Ditetrazoliumchlorid VI. Die Dehydrierung des unter 3 beschriebenen Diformazans wurde mittels Amylnitrit + HCl vorgenommen. Dazu wurden 1 g davon in 100 ccm Chloroform gelöst und mit 1 g Amylnitrit versetzt. Nach kurzem Darüberleiten von HCl-Gas entfärbte sich die Lösung. Nach einigen Stunden dampft man das Chloroform bis auf 30 ccm ab und versetzt mit trockenem Äther. Dabei fällt das Ditetrazoliumsalz aus. Dreimalige Kristallisation aus Äthanol/Äther führte zu 700 mg analysenreinem, weißem, kristallisierendem Ditetrazoliumsalz vom Smp. 273—274°. Die Trocknung erfolgte bei 140°/14 mm.

$C_{32}H_{24}N_8Cl_2 \cdot 2H_2O$ (627,5) Ber. C 61,24 H 4,50 N 17.86
Gef. » 61,00 » 4,52 » 17,91

4. N,N''-Diphenyl-N',N'''-bis(4-carbäthoxy-phenyl)-C,C'-p-phenylen-diformazan (VII)

3,1 g Teraphtalaldehyd-diphenylhydrazon wurden in 400 ccm Pyridin und 200 ccm Methanol unter Zusatz von krist. Natriumacetat mit der berechneten Menge an diazotiertem p-Aminobenzoesäure-äthylester gekuppelt. Nach der Kristallisation

des Rohproduktes aus Pyridin/Wasser konnten 3 g reines Formazan vom Smp. 224—225° erhalten werden. Trocknung zur Analyse bei 140°/14 mm.

$C_{38}H_{34}O_4N_8$ (666,7) Ber. C 68,45 H 5,14 N 16,81
Gef. » 68,31 » 4,98 » 16,61

Ditetrazoliumchlorid VIII. Unter Verwendung von Amylnitrit + HCl als Dehydrierungsmittel erhielt man aus VII dieses Ditetrazoliumsalz aus Alkohol in würfelähnlichen, weißen Krystallen vom Smp. 322°. Zur Analyse wurde bei 140°/14 mm getrocknet.

$C_{38}H_{32}O_4N_8Cl_2 \cdot 3H_2O$ (789,7) Ber. C 57,80 H 4,85 N 14,19
Gef. » 57,50 » 5,09 » 13,86

5. *C,C'-Dimethyl-N,N''-diphenyl-N',N'''-p-diphenylen-diformazan*[2]) (IX)

Aus 26 g Acetaldehyd-phenylhydrazon, die in 350 ccm Alkohol und 200 ccm Pyridin gelöst waren, und dem in Wasser gelösten Tetrazoniumsalz aus 16 g Benzidin konnte das Diformazan als tiefrote, teilkristallisierte Substanz erhalten werden. Durch mehrmalige Extraktion mit Alkohol wurden Nebenprodukte entfernt. Die Ausfällung aus acetonischer Lösung mit Wasser führte zu 17 g des Diformazans, tiefrote Kristalle vom Smp. 197°.

$C_{28}H_{26}N_8$ (474,2) Ber. C 70,86 H 5,53 N 23,63
Gef. » 71,56 » 5,85 » 23,48

Ditetrazoliumchlorid[2]) X. 13,7 g des Diformazans IX wurden in Chloroform mit Amylnitrit + HCl dehydriert. Nach Behandlung der alkoholischen Lösung mit Tierkohle und Versetzen mit Äther wurden 12 g des Ditetrazoliumsalzes in hygroskopischen, gelblichen Kristallen von Smp. 243° gewonnen.

$C_{28}H_{24}N_8Cl_2 \cdot 2H_2O$ (579,2) Ber. C 58,01 H 4,87 N 19,35
Gef. » 57,76 » 5,19 » 19,26

Über den aeroben Phosphatbedarf der Hefe

II. Die Umsetzung von Butylalkohol und Butyraldehyd

Von *Feodor Lynen* und *Helmut Holzer*[1])

(Aus der Biochemischen Abteilung des Chemischen Laboratoriums der Universität München)

Mit 9 Figuren im Text

(Eingegangen am 14. Februar 1949[2]))

Wie der eine von uns im Jahre 1940 beobachtete[3]), ist die *aerobe Oxydation von Äthylalkohol* in der Hefe mit einer *Phosphorylierung* verknüpft, die sich darin zu erkennen gibt, daß während des Atmungsprozesses der größte Teil des anorganischen Phosphats der Zelle in or-

[1]) Dissertation München 1948.

[2]) Über die vorliegende Untersuchung wurde am 1. Oktober 1948 auf der Tagung der Physiologischen Chemiker zu Frankfurt (Main) vorgetragen.

[3]) F. Lynen, A. 546, 120 (1941).

ganische Bindung übergeht und erst wieder in Freiheit gesetzt wird, wenn das Substrat verbraucht ist. Um diese Erscheinung zu deuten, wurde die Annahme gemacht, daß in den Atmungsprozeß Dehydrierungsvorgänge eingeschaltet sind, die unter *Aufnahme anorganischen Phosphats* zu phosphorylierten Oxydationsprodukten führen, analog der von O. Warburg und W. Christian[4]) aufgeklärten Dehydrierung des d-Glycerinaldehyd-3-phosphats zum d-Glycerinsäure-1,3-diphosphat. Die phosphorylierten Produkte, deren Phosphatgruppe im Sinne der Einteilung F. Lipmanns[5]) als „energiereiches Phosphat" vorliegt, übertragen diese dann in enzymatischer Reaktion zunächst auf Adenosindiphosphat und von dort auf die verschiedensten Stoffe in der Zelle[5,6]).

Da die vollständige Verbrennung des Alkohols, die über die Stufe der Essigsäure[7]) und daran anschließend über die Glieder des „Citronensäure-Cyclus" erfolgt[8]), viele Zwischenprodukte einschließt, war zunächst eine genaue Lokalisierung des Phosphorylierungsvorganges an bestimmten Punkten der Reaktionskette nicht möglich. Immerhin ließ sich durch Versuche mit zugesetzter Essigsäure doch schon beweisen, daß bei ihrem Abbau, d. h. im Citronensäure-Cyclus Phosphat gebunden wird und damit eine Brücke schlagen zu den Untersuchungen von H. Kalckar[9]), V. A. Belitzer[10]), I. Banga, S. Ochoa und R. Peters[11]) sowie S. P. Colowick, M. Welch und C. F. Cori[12]), die an tierischen Geweben zum gleichen Ergebnis führten und seither beträchtlich ausgebaut wurden. Ob daneben auch bei der einleitenden Oxydation des Alkohols zur Essigsäure Phosphat gebunden wird, mußte zunächst ungeklärt bleiben, wenngleich auch die Vermutung ausgesprochen wurde, daß die Dehydrierung des Acetaldehyds unter Beteiligung von Phosphorsäure verläuft.

Um diese Lücke zu schließen, nahmen wir das Studium der *aeroben Dehydrierung* von *Butylalkohol* in Angriff. Während beim Äthylalkohol die schnelle Oxydation der Essigsäure den ersten Dehydrierungakt verdeckt und auch beim Propylalkohol die zunächst gebildete Propionsäure in geringem Umfang weiter verändert wird[13]), macht beim Butylalkohol der Abbau auf der Stufe der Buttersäure halt. Mithin bietet sich hier die

---

[4]) Bio. Z. 303, 40 (1939).

[5]) Adv. Enzym. 1, 99 (1941).

[6]) F. Lynen, Naturw. 30, 398 (1942), vgl. auch H. M. Kalckar, Chem. Rev. 28, 71 (1941).

[7]) Durch Versuche mit deuterierter Essigsäure ließ sich beweisen, daß normale Essigsäure intermediär auftritt (unveröffentlicht).

[8]) F. Lynen und Mitarb., A. 541, 203 (1939); 552, 270 (1942); 554, 40 (1943); 558, 47 (1947); vgl. auch S. Weinhouse und R. H. Millington, Am. 69, 3089 (1947).

[9]) Enzym. 2, 47 (1937); 5, 365 (1939).

[10]) Enzym. 6, 1 (1939); Biochimia 4, 519 (1939) Zit. nach C. 1941, I, 1313.

[11]) Bioch. Jl. 33, 1980 (1939).

[12]) Jl. biol. chem. 133, 359, 641 (1940), 137, 343 (1940).

[13]) O. L. Mayrhofer, Diplom-Arbeit München 1948.

Möglichkeit, die beiden Dehydrierungsstufen: Alkohol—Aldehyd und Aldehyd—Säure isoliert, ohne die komplizierten Folgereaktionen zu studieren. Und da bei der Oxydation des Butylalkohols in der Hefe dieselben Fermente beteiligt sind wie bei jener der niederen Homologen[14]), lassen sich die Ergebnisse ohne weiteres übertragen.

I. Versuche mit Butylalkohol

Um zunächst die optimalen Versuchsbedingungen zu erkennen, wurde Butylalkohol verschiedener Konzentration mit Hefe umgesetzt. Dabei wird nach Gleichung (1) pro Molekel Butylalkohol *eine* Molekel Sauerstoff verbraucht.

(1) $CH_3—CH_2—CH_2—CH_2OH + O_2 \rightarrow CH_3—CH_2—CH_2—COOH$

Bei Konzentrationen bis m/66 ist die Umsatzgeschwindigkeit gleich; höhere Konzentrationen hemmen (Fig. 1).

Hier ließ sich auch die Frage experimentell entscheiden, ob durch den Alkohol die Selbstatmung der Hefe unterbunden wird oder nicht. Denn bei der Dehydrierung des Alkohols nach Gleichung (1) entsteht keine Kohlensäure; wird also CO_2 gefunden, dann kann es nur aus der Selbstatmung stammen. Wir fanden, unter Verwendung der für solche Zwecke hervorragend geeigneten Reaktionsgefäße nach Dixon-Keilin[15]), daß die Oxydation des Butylalkohols die Selbstatmung zwar nicht zum Verschwinden bringt, aber immerhin auf 40% des normalen Wertes einschränkt.

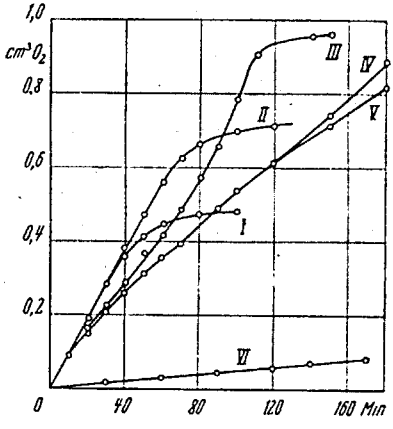


Fig. 1.
Hefe mit Butylalkohol aerob

40 mg verarmte Hefe in 2 ccm $\frac{m}{15}$-Phosphat, p_H 6,8; T = 25°. Butylalkohol: I: $\frac{m}{100}$, II: $\frac{m}{66}$, III: $\frac{m}{50}$, IV: $\frac{m}{25}$, V: $\frac{m}{12,5}$, VI: ohne. Für die Oxydation des zugesetzten Alkohols zur Buttersäure werden 448, 678, 896, 1792 bzw. 3584 mm³ O_2 benötigt.

Nachdem wir uns noch überzeugt hatten, daß die Geschwindigkeit der Butylalkohol-Dehydrierung in Phosphat- und Bicarbonat-Puffer bei p_H 7,4 die gleiche ist, wurden in letzterem die Änderungen im säurelöslichen Phosphat der Hefezelle verfolgt. Das Ergebnis zeigt Figur 2.

Das anorganische Phosphat nimmt in den ersten Minuten kräftig ab — bis auf etwa 40% des Ausgangswerts —, das leicht-hydrolysierbare Phosphat dagegen, zu welchem Adenosindi- und -triphosphat gehören, zeigt einen vorübergehenden Anstieg, während im schwer-hydrolysier-

[14]) H. von Euler, E. Adler und H. Hellström, H. 241, 239 (1936).
[15]) M. Dixon, Manometric Methods, Cambridge (1934).

baren Phosphat keine wesentlichen Änderungen in Erscheinung treten. Es sind also hier genau dieselben Veränderungen wahrzunehmen wie bei der Oxydation der Glucose, des Äthylalkohols und der Essigsäure oder bei der alkoholischen Gärung: anorganisches Phosphat wird gebunden und über leicht-hydrolysierbares Phosphat dann im wesentlichen in *säureunlösliche* Verbindungen übergeführt. Damit ist aber eindeutig bewiesen, daß auch die aerobe *Dehydrierung eines Alkohols zur Säure* in der Hefe mit einer *Phosphorylierung* verknüpft ist.

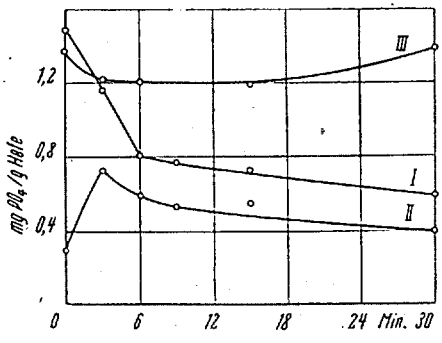


Fig. 2. Die säurelöslichen Phosphate während der Butanoloxydation.

I: anorganisches PO_4, II: leicht-hydrolysierbares PO_4, III: schwer-hydrolysierbares PO_4.

Wäre nun im Sinne der eingangs erwähnten Vorstellung diese Phosphatbindung ausschließlich an eine dehydrierende Veränderung des Substrats gebunden, so käme hierfür nur die Dehydrierung des Aldehyds zur Säure in Frage. Denn die Dehydrierung des Alkohols zum Aldehyd, wobei Codehydrase I den Wasserstoff übernimmt, verläuft ohne Phosphorylierung, wie die Versuche von E. Negelein und H. I. Wulff[16]) am kristallisierten Fermentprotein beweisen und dann auch thermodynamische Überlegungen, auf die wir später noch zu sprechen kommen werden.

II. Versuche mit Butyraldehyd

Wird Butyraldehyd durch Sauerstoff zu Buttersäure dehydriert, dann wird pro Molekel Aldehyd eine halbe Molekel Sauerstoff verbraucht.

(2) $CH_3—CH_2—CH_2—CHO + \frac{1}{2}O_2 \rightarrow CH_3—CH_2—CH_2—COOH$

Wie Figur 3 zeigt, wird diese Sauerstoffmenge im Endeffekt tatsächlich aufgenommen. Die Reaktion erfolgt aber nicht linear, sondern in *zwei Phasen*. Einer ersten Phase mit geringer Atmung, die je nach der zugesetzten Aldehydmenge 35, 70 oder 140 Minuten anhält, folgt eine zweite Phase schnellen Sauerstoffverbrauchs, die zur vollständigen Oxydation führt. Diese eigenartige Kinetik ließ sich nun dahingehend aufklären, daß zunächst, obwohl Sauerstoff zugegen ist, Butyraldehyd durch *Dismutation* zu Säure und Alkohol verändert wird. Diese Phase ohne Sauerstoffverbrauch dauert an, solange noch nachweisbare Mengen Aldehyd in der Lösung vorhanden sind. Erst nach seinem Verschwinden tritt

[16]) Bio. Z. 293, 351 (1937).

dann der Sauerstoff auf den Plan und wird zur Dehydrierung des in der Dismutationsphase gebildeten Butylalkohols, wie in den Versuchen des vorhergehenden Abschnitts, rasch verbraucht.

Diese Beobachtung am Butyraldehyd steht im Einklang mit gleichartigen Befunden K. Heickens[17]) über den aeroben Umsatz von Acetaldehyd durch Hefe. Wir sehen aber im Gegensatz zu Heicken darin keinen Beweis, daß Aldehyde von Hefe ausschließlich durch Dismutation im Sinne C. Neubergs, unter der Wirkung einer spezifischen Mutase, wie etwa des tierischen Ferments[18]), verändert werden. Vielmehr möchten wir einer Vorstellung den Vorzug geben, die zwischen Oxydations- und Mutase-Reaktion keinen prinzipiellen Unterschied macht und damit dem allgemeinen Mechanismus der biologischen Oxydo-reduktion, wie er sich heute darbietet, besser gerecht wird.

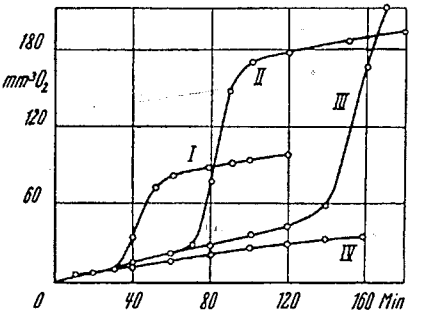


Fig. 3. Hefe mit Butyraldehyd aerob

80 mg verarmte Hefe in 2 ccm $\frac{m}{15}$-Phosphat, J_H 7,4; T = 25°. Butyraldehyd I: $\frac{m}{300}$, II: $\frac{m}{150}$, III: $\frac{m}{75}$, IV: ohne. Für die Oxydation des zugesetzten Aldehyds zur Buttersäure werden 75, 150 bzw. 300 mm³ O_2 benötigt.

Demnach erfolgt in beiden Fällen zunächst Dehydrierung des Aldehyds zur Säure, die am spezifischen Ferment durch Reaktion mit der — heute noch unbekannten — Wirkungsgruppe zustande kommt. Wird die reduzierte Wirkungsgruppe mit AH_2 bezeichnet, dann läßt sich die stöchiometrische Zwischenreaktion am Ferment wie folgt formulieren:

$$(3) \qquad R{-}CHO + H_2O + A \rightarrow R{-}COOH + AH_2^{19})$$

Erst jetzt scheiden sich beide Wege; während beim *Dismutationsvorgang* der Wasserstoff von AH_2 auf Codehydrase I (Pyr+)[20]) und von dort am Protein der Alkohol-Dehydrase auf eine zweite Molekel *Aldehyd* übertragen wird, erfolgt beim *Oxydationsvorgang* die Dehydrierung von AH_2 durch molekularen *Sauerstoff*, wobei die Glieder der wasserstoff- bzw. elektronenübertragenden Fermentkette aus gelbem Ferment, Cytochrom und Cytochrom-Oxydase die Reaktion vermitteln.

---

[17]) A. **534**, 68 (1938), vgl. auch die Arbeiten C. Neubergs und seiner Schule über Aldehyd-Dismutation an Essigbakterien, Naturw. **13**, 993 (1925).

[18]) M. Dixon, Erg. Enzymf. 8, 217 (1939). Vgl. dagegen Nachtrag S. 228.

[19]) Dabei ist die Annahme gemacht worden, daß die Dehydrierung am Hydrat des Aldehyds einsetzt. F. Lipmann [Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 7, 248 (1939)] weist aber mit Recht darauf hin, daß bei derartigen Reaktionen in der Zelle häufig das Wasser durch Phosphorsäure ersetzt wird. Dies könnte auch hier der Fall sein.

[20]) Dabei wurde die Annahme gemacht, daß A nicht identisch ist mit Codehydrase I. Andernfalls wären Gleichungen (3) und (4) entsprechend miteinander zu kombinieren.

$$(4) \quad AH_2 + Pyr^+ \rightarrow A + Pyr\text{-}H + H^+ \quad ^{20})$$

$$(5) \quad Pyr\text{-}H + H^+ + R{-}CHO \rightleftharpoons Pyr^+ + R{-}CH_2OH$$

$$(3+4+5) \quad 2\,R{-}CHO + H_2O \rightarrow R{-}COOH + R{-}CH_2OH \quad \Big| \text{ Dismutation}$$

$$(4a) \quad AH_2 + {}^1/_2\,O_2 \xrightarrow{\text{Fermentkette}} A + H_2O$$

$$(3+4a) \quad R{-}CHO + {}^1/_2\,O_2 \rightarrow R{-}COOH \quad \Big| \text{ Oxydation}$$

Um nun zu verstehen, warum auch in Gegenwart von Sauerstoff der Aldehyd durch Dismutation und nicht oxydativ verändert wird, müssen wir die umkehrbare Reaktion (5) näher betrachten. Die Messungen am reinen Protein der Alkohol-Dehydrase haben nämlich ergeben, daß die Gleichgewichtskonstante dieser Reaktion

$$K' = \frac{c_{Alkohol} \cdot c_{Pyr^+}}{c_{Aldehyd} \cdot c_{Pyr-H}} \quad ^{21})$$

im physiologischen p_H-Bereich Werte von 800 bis 8000 annimmt[14,16]), das Gleichgewicht also ganz überwiegend auf der Seite von Alkohol und Codehydrase liegt. Demnach muß in Gegenwart von Aldehyd in der Zelle gebildete Hydro-Codehydrase, z. B. bei den Reaktionen (3) und (4), mit Aldehyd in Reaktion treten, und zwar momentan, da das Ferment in der Hefe, wie es die Gärkraft kundtut, in hoher Wirksamkeit vorliegt. Folglich können die Fermentkette und damit auch der Sauerstoff nicht oder nur in untergeordnetem Maß zum Zuge kommen; der Aldehyd wird mithin auch unter aeroben Bedingungen dismutiert.

Ist jedoch der Aldehyd verbraucht bzw. nur noch in jener verschwindend kleinen Konzentration zugegen, die im Gleichgewichtszustand dem nun vorhandenen, während der Dismutation gebildeten Alkohol entspricht, dann tritt Umschaltung zur Atmung ein. Die Hydro-Codehydrase-Konzentration in der Zelle steigt an, die Fermentkette tritt in Funktion und der Wasserstoff aus Reaktion (3) und auch aus Reaktion (5), die ja nunmehr von rechts nach links abläuft, wird zur Reaktion mit dem Sauerstoff gebracht.

Ein gewichtiges Argument für die Realität unsrer Deutung sehen wir in der Tatsache, daß aus Butyraldehyd sowohl unter aeroben, vor allem aber unter anaeroben Bedingungen *mehr* Butylalkohol gebildet wird als Buttersäure (Tab. 1), während unter der Wirkung einer Mutase beide in gleicher Menge hätten entstehen müssen. Der Aldehyd war eben ganz allgemein als Wasserstoffacceptor in Funktion getreten und hatte auch Wasserstoff aufgenommen, der durch Dehydrierung von Reservestoffen der Hefe verfügbar wird.

---

[21]) von Euler und Mitarb. haben nicht berücksichtigt, daß an der Gleichgewichtsreaktion (5) auch H^+ teilnimmt und den Wert der Konstanten K' ausgesprochen p_H-abhängig gefunden. Führt man nachträglich die H^+-Konzentration ein, dann ergibt sich aus den Messungen im Stockholmer Laboratorium eine neue Konstante $K = \frac{K'}{c_{H^+}}$, die nahezu p_H-unabhängig ist und einen Wert von etwa $2{,}5 \cdot 10^{11}$ besitzt.

Aus der Tabelle wird noch ein zweites Phänomen deutlich. Abgesehen davon, daß unter Luft nahezu doppelt soviel Buttersäure entsteht wie unter Stickstoff, ist aerob auch die Ausbeute an Butylalkohol gegenüber dem anaeroben Versuch um etwa 20% erhöht. Diese Erscheinung, die in gleicher Weise schon vor vielen Jahren beim Umsatz von Acetaldehyd durch Hefe[22]) oder Essigbakterien[23]) beobachtet wurde, kann nur durch

Tab. 1. 3,2 g verarmte Hefe in 80 ccm 0,08 m-Phosphat, p_H 7,4, mit 0,7 mMol Butyraldehyd; T = 25°; Versuchsdauer 40 Minuten

Gasphase	mMol Butyraldehyd verbr.	mMol Buttersäure gef.	mMol Butylalkohol gef.
Luft	0,457	0,180	0,211
Stickstoff	0,318	0,093	0,185
Luft	0,348	0,136	0,184
Stickstoff	0,200	0,079	0,146

eine direkte Wirkung des Sauerstoffs auf die Aldehyd-Dehydrierung im Sinne einer Aktivierung gedeutet werden. Damit wird unter aeroben Bedingungen nicht nur mehr Buttersäure gebildet, sondern auch gleichzeitig mehr Wasserstoff zur Reduktion des Aldehyds verfügbar.

Im übrigen muß Butyraldehyd aber auch direkt *hemmend* ins Atmungssystem eingreifen. Dies geht aus Atmungsversuchen mit Acetat hervor, dessen Abbau durch Butyraldehyd deutlich verlangsamt wird, und auch aus den Versuchen mit Butyraldehyd allein, deren Ergebnis in Fig. 3 schon wiedergegeben wurde. Wenn wir z. B. Kurve II herausgreifen, dann liegt nach 100 Minuten, wie der Sauerstoffverbrauch belegt, der gesamte eingesetzte Aldehyd in oxydierter Form als Säure vor. Davon wurden während der Dismutationsphase, d. h. während 70 Minuten, im Maximum die Hälfte (vgl. Tab. 1) gebildet, der Rest in den folgenden 30 Minuten. Dies bedeutet aber, daß in der zweiten Phase, während der Oxydation des Butylalkohols, wo Butyraldehyd nur intermediär in kleiner Konzentration auftritt und sofort weiter dehydriert wird, diese Dehydrierung mehr als doppelt so schnell erfolgt wie während der Dismutationsphase.

Der Grad dieser Hemmung, die schon bei sehr kleinen Aldehydkonzentrationen in Erscheinung treten muß, ist oberhalb m/300-Butyraldehyd von der Konzentration unabhängig. Denn nur dann kann man verstehen, warum bei einer Erhöhung der Aldehydmenge auf das Doppelte oder Vierfache die Dismutationsphase auf das Doppelte oder Vierfache verlängert wird (Fig. 3).

Als wir im Anschluß an diese kinetischen Messungen die *säurelöslichen Phosphate* der Hefe während des Umsatzes von *Butyraldehyd* analy-

[22]) H. Wieland und B. Claren, A. 492, 208 (1932).
[23]) F. Windisch, Bio. Z. 250, 466 (1932).

sierten, mußten wir zu unsrer Überraschung feststellen, daß weder anaerob noch aerob Veränderungen[24]) eintraten (Tab. 2).

Tab. 2

Min.	0	5	10	15	20	30	
anorg. PO_4	1,50	1,47	1,40	1,44	—	1,47	aerob
leicht-hydr.	0,55	0,48	0,51	0,47	—	0,58	aerob
schwer-hydr.	0,63	—	0,69	0,61	—	—	aerob
anorg. PO_4	1,80	—	1,82	—	1,80	—	anaerob
leicht-hydr.	0,49	—	0,51	—	0,46		anaerob
schwer-hydr.	0,47	—	0,47	—	0,50		anaerob

Nun ist aber dieses Ergebnis nicht direkt mit jenem beim Umsatz von Butylalkohol zu vergleichen, denn die entscheidende Reaktion, die Dehydrierung des Aldehyds zur Säure, erfolgt in den Versuchen mit Aldehyd, vor allem unter anaeroben Bedingungen, wesentlich langsamer als in jenen mit Alkohol. Aus diesem Grunde wurde noch die *anaerobe Dismutation des Acetaldehyds*[25]) in die Untersuchung mit einbezogen, der von

Tab. 3

	µMol Säure/Std. pro 80 mg Hefe	In % des Butanol-Umsatzes
Butylalkohol	20,0	100
Butyraldehyd aerob	7,1	36
„ anaerob	3,3	17
Acetaldehyd anaerob	7,6	38

Tab. 4

Min.	0	15	27
anorg. PO_4[24])	1,60	1,51	1,63
leicht-hydr.[26])	0,41	0,30	0,34
schwer-hydr.[26])	0,51	0,46	0,40

Hefe unter den gleichen Bedingungen etwa doppelt so schnell umgesetzt wird wie das höhere Homologe. Wie aus Tab. 3 zu ersehen ist, welcher Mittelwerte der Säurebildung aus mehreren manometrischen Messungen zugrunde liegen, erreicht damit der anaerobe Umsatz des Acetaldehyds zwar die aerobe Umsatzgröße des Butyraldehyds, aber bei weitem nicht jene des Alkohols. Es ist daher nicht verwunderlich, daß auch hier keine Änderungen im Phosphatgehalt der Hefe eintreten (Tab. 4).

[24]) Schwankungsbreite der Bestimmungen bei anorg. $PO_4 \pm 6\%$.

[25]) Komplikationen, wie sie beim aeroben Umsatz des Acetaldehyds infolge Oxydation der zunächst gebildeten Essigsäure entstünden, sind anaerob nicht zu befürchten, da unter Stickstoff Essigsäure quantitativ liegenbleibt[22]).

[26]) Die relativ größeren Schwankungen in diesen Fraktionen sind darauf zurückzuführen, daß es sich hier um Differenzwerte handelt.

Will man daher die Dismutation von Butyr- oder Acetaldehyd und die Oxydation des Butylalkohols unter wirklich vergleichbaren Bedingungen studieren, dann bleibt keine andere Möglichkeit, als durch Zugabe von Atmungsgiften, wie Blausäure oder Schwefelwasserstoff, den Alkoholumsatz künstlich auf mindestens 35% zu erniedrigen.

III. Versuche mit Butylalkohol und Schwermetallgiften

Wie O. Warburg[27]) entdeckte, beruht die Giftwirkung der Blausäure bei der Atmung auf einer Reaktion mit Cytochrom-Oxydase. Durch Cyanid wird damit die Fermentkette der Atmung an ihrem dem Sauerstoff zugewandten Ende außer Funktion gesetzt und damit auch die Reaktion am anderen Ende, die Dehydrierung der biologischen Substrate, verhindert. Wie sich Blausäure in unserem Fall auf die Oxydation des Butylalkohols auswirkt, zeigt Figur 4.

In den ersten 10—20 Minuten ist eine mit der Cyanidkonzentration parallel gehende Hemmung der Atmung festzustellen, dann findet langsam eine Enthemmung statt. Dieser Effekt, den bereits H. Wieland und A. Bertho[28]) bei der aeroben Dehydrierung von Äthylalkohol durch Essigbakterien beobachteten und aufklären konnten, ist auf die Bildung eines Cyanhydrins aus Blausäure und dem bei der Dehydrierung intermediär auftretenden Aldehyd zurückzuführen. Durch die Bindung der Blausäure als Cyanhydrin wird sie der Komplexbindung mit dem Eisen der Oxydase entzogen, so daß die Oxydation des Alkohols mit zunehmender Geschwindigkeit ablaufen kann.

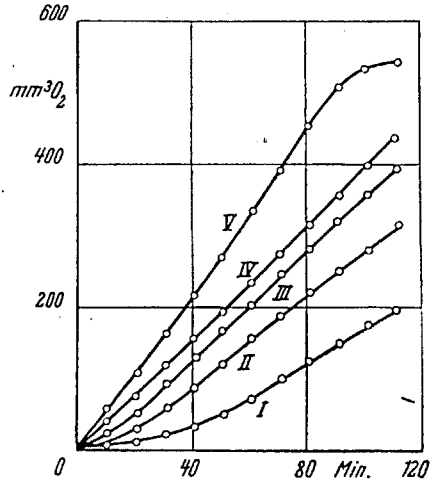


Fig. 4. Butylalkohol und Blausäure

40 mg verarmte Hefe in 2 ccm $\frac{m}{15}$-Phosphat, p_H 7,4, $\frac{m}{75}$-Butylalkohol; T = 25°. Blausäure I: $4 \cdot 10^{-4}$ m, II: $2 \cdot 10^{-4}$ m, III: $1 \cdot 10^{-4}$ m, IV: $0{,}5 \cdot 10^{-4}$ m, V: ohne.

Bemerkenswert ist dabei, daß die Enthemmung nicht bis zum Erreichen der unbeeinflußten Atmungsgröße, ohne Blausäure, fortschreitet, sondern bei einem niedrigeren Wert stehenbleibt. Während Wieland und Bertho diesen Hemmungsrest auf eine Wirkung des Cyanhydrins zurückführten, möchten wir eher glauben, daß er der freien Blausäure zukommt, die in der wäßrigen Lösung im Gleichgewicht mit freiem Aldehyd und Cyanhydrin steht. Darüber soll aber erst in einer demnächst erscheinenden Veröffentlichung eingehender berichtet werden.

[27]) O. Warburg, Schwermetalle als Wirkungsgruppen von Fermenten. Berlin 1946.
[28]) A. 467, 95 (1928).

Als daher die Phosphorylierung in Gegenwart von Blausäure gemessen wurde, mußte in einem Kontrollansatz gleicher Zusammensetzung die Atmung laufend verfolgt und das Ausmaß der Hemmung durch Interpolation auf den Zeitpunkt der Phosphatanalyse ermittelt werden. Die auf diese Weise gefundenen Werte sind in Tab. 5 zusammengestellt.

Tab. 5

HCN	mm^3 O_2 verbraucht			PO_4-Best. nach Min.	Mittlere Atmung mm^3 O_2/ 10 Min.	in % d. ungeh. Wertes	anorg. PO_4 Abnahme in % d. Anf.Wertes
	0-10′	10-20′	20-30′				
0	84	84	84	10	84	100	55
$0{,}5 \cdot 10^{-4}$	—	49	—	15	49	58	46
$0{,}8 \cdot 10^{-4}$	32,5	43,5	—	10	37,9	45	35
$1{,}5 \cdot 10^{-4}$	—	16,8	21,8	20	19,3	23	21

Bei ihrer Bewertung ist noch zu berücksichtigen, daß die mittlere Hemmung über die ganze Versuchszeit — vom Zugeben des Alkohols bis zum Abstoppen mit Trichloressigsäure — größer ist als die in der Tabelle aufgeführten Hemmungswerte. Da zudem die Phosphatbindung hinter der Atmung nachhinkt (vgl. Fig. 2), sind die Werte für die prozentuale Phosphatabnahme als Minimalwerte zu betrachten.

Aus der Tabelle ist nun zu ersehen, daß sogar bei einer Hemmung der Butanoloxydation auf 23% noch eine kräftige Phosphorylierung abläuft. Obwohl also hier in der Zeiteinheit beträchtlich weniger Säure entsteht als bei der aeroben bzw. anaeroben Dismutation der Aldehyde (vgl. Tab. 3), nimmt das anorganische Phosphat in der Zelle deutlich ab.

Das gleiche Ergebnis hatten Versuche mit *Schwefelwasserstoff*, der nach den Untersuchungen E. Negeleins[29]) in kleinen Konzentrationen genau wie Blausäure nur die Cytochrom-Oxydase vergiftet. In unsern Versuchen war Schwefelwasserstoff der Blausäure sogar überlegen, da er in wäßriger Lösung bei neutraler Reaktion nicht in merklichem Umfang mit Acet- oder Butyraldehyd reagiert und somit bei Versuchen mit Butylalkohol auch während längerer Versuchszeiten *keine* Enthemmung eintritt (Fig. 5). Infolge dieser Indifferenz gegenüber Aldehyd war es möglich, nicht nur die Oxydation des Alkohols, sondern auch die anaerobe Dismutation von Acetaldehyd in Gegenwart des Gifts zu studieren[30]). Das Ergebnis dieser Versuche, bei welchen die Säurebildung manometrisch, durch Austreiben von CO_2 aus Bicarbonat gemessen wurde, ist in Fig. 5 wiedergegeben. Dieselbe Sulfidkonzentration, welche die aerobe Dehydrierung des Alkohols um 74% hemmt, ist auf die Geschwindigkeit des Dismutationsvorgangs ohne Einfluß und auch bei Zugabe der doppelten Menge ist noch kein Effekt zu sehen.

[29]) Bio. Z. **165**, 203 (1925).

[30]) Wegen der sofort eintretenden Cyanhydrinbildung wären analoge Versuche mit Blausäure sinnlos gewesen.

Wir überzeugten uns am Ende des Versuchs, daß während der Dismutation des Acetaldehyds H_2S nicht verbraucht worden war. Denn es wäre ja denkbar, daß Aldehyd und H_2S mit Thio-aldehyd im Gleichgewicht stehen, der dann „phytochemisch" zum Mercaptan reduziert würde, wie dies C. Neuberg und F. F. Nord[31]) beobachteten.

Im übrigen können O_2-Verbrauch und CO_2-Bildung ohne weiteres miteinander verglichen werden, da beim Atmungsvorgang aus Alkohol pro Molekel O_2 eine Molekel Säure gebildet wird und bei der Dismutation jede Molekel Säure eine Molekel CO_2 in Freiheit setzt. Man kann daher die Geschwindigkeit der Säurebildung direkt aus der Figur ablesen und wird erkennen, daß in Gegenwart von $5 \cdot 10^{-5}$m-Na_2S aerob aus Butanol *weniger* Säure entsteht als anaerob aus Aldehyd.

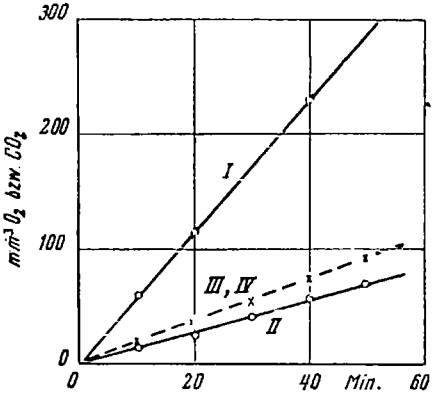


Fig. 5. Butylalkohol und Acetaldehyd mit Schwefelwasserstoff

40 mg verarmte Hefe in 2 ccm $\frac{m}{15}$-Phosphat + $\frac{m}{75}$-Butylalkohol (I, II) bzw. $\frac{m}{33}$-Bicarbonat + $\frac{m}{50}$-Acetaldehyd (III, IV); Gas: Luft (I, II) bzw. N_2-CO_2 (III, IV); p_H 7,4; T = 25°. Na_2S zugesetzt II, III: 0,1 μMol, IV: 0,2 μMol.

Die Phosphatanalysen aus mehreren Versuchsreihen sind in Tab. 6 zusammengestellt. Die Größe der Hemmung wurde wiederum in einem Kontrollansatz manometrisch ermittelt. Zum Unterschied gegenüber den Versuchen mit Blausäure wurde hier aber parallel dazu, in Gegen-

Tab. 6

H_2S (Mole/l)	Butylalkohol aerob			Acetaldehyd anaerob	
	Atmungsgröße (in % d. ungeh. Wertes)	mg anorg. PO_4/g Hefe		mg anorg. PO_4/g Hefe	
		0 Min.	10 Min.	0 Min.	10 Min.
$1{,}2 \cdot 10^{-5}$	15	2,00 (100)	1,70 (85)	2,38 (100)	2,31 (97)
$0{,}8 \cdot 10^{-5}$	25,5	1,87 (100)	1,00 (54)	2,06 (100)	2,12 (103)

Die Zahlen in Klammern bedeuten anorg. PO_4 in % des Anfangswertes, vor Zugabe des Substrats. Der Unterschied im Anfangswert bei Alkohol und Acetaldehyd ist auf die Verschiedenheit der Gasphase zurückzuführen; aerob besteht auch nach dem Verarmen der Hefe noch eine Selbstatmung, während anaerob eine Selbstgärung nicht mehr in Erscheinung tritt[22]). Die Selbstatmung ist aber andrerseits mit einer Phosphorylierung verknüpft[3]).

[31]) B. 47, 2264 (1919); 52, 1207 (1919).

wart der gleichen Sulfidkonzentration, auch noch die Dismutation des Acetaldehyds analytisch verfolgt und damit Atmungs- und Dismutationsvorgang unter *genau gleichen Bedingungen* studiert. Dies erschien uns notwendig, um den Einwand zu entkräften, daß die zugesetzten Gifte außer über die Cytochrom-Oxydase auch noch direkt in die Phosphorylierungs- und Dephosphorylierungsvorgänge der Hefezelle eingreifen könnten.

Aber auch diese Versuche mit Schwefelwasserstoff ergaben nichts Neues; obwohl Sulfid eine kräftige Hemmung der Alkoholoxydation hervorrief, in einem Fall sogar um 85%, nahm in allen Ansätzen das anorganische Phosphat deutlich ab. Hingegen war beim Dismutationsvorgang, wie in den vorhergehenden Versuchen ohne Hemmstoff nunmehr auch in seiner Gegenwart, keine Phosphorylierung zu beobachten. Es dürfte somit erwiesen sein, daß unter den vorliegenden Bedingungen bei der Wasserstoffübertragung vom Aldehyd auf die Wirkungsgruppe der Aldehyd-Dehydrase keine Phosphatbindung in Erscheinung tritt. Nachdem aber auch die Wasserstoffübertragung vom Alkohol auf Codehydrase I ohne Beteiligung anorganischen Phosphats erfolgt (vgl. S. 216), kann die bei der Oxydation des Butylalkohols eintretende *Phosphorylierung nur im Zusammenhang stehen mit der Wasserstoff- bzw. Elektronenübertragung von den Wirkungsgruppen der Dehydrasen über die Fermentkette zum Sauerstoff.* Denn unsre Versuche haben ohne Zweifel gezeigt, daß immer dann eine Phosphorylierung in Erscheinung tritt, wenn Sauerstoff verbraucht wird; dies war der Fall beim aeroben Umsatz von Butylalkohol, auch in Gegenwart der Hemmstoffe. Dagegen unterliegt das anorganische Phosphat beim Dismutationsvorgang, wie der aeroben Reaktion mit Butyraldehyd oder der anaeroben Reaktion mit Acetaldehyd, bei welchem der Wasserstoff anstatt auf Sauerstoff auf Aldehyd übertragen wird, keiner Veränderung.

Ob aber nicht doch auch bei der Dehydrierung des Aldehyds Phosphorsäure gebunden wird, darüber läßt sich noch keine endgültige Aussage machen. Zwar ist sicher, daß eine solche Beteiligung von Phosphorsäure sich nicht auf die Konzentration des anorganischen Phosphats auswirkt. Aber nachdem in Hefe *Acetylphosphat* schnell gespalten wird, wie aus Versuchen mit zerriebener oder durch Einfrieren plasmolysierter Hefe hervorgeht, muß die Bildung von Acetylphosphat bei der Acetaldehyd-Dehydrierung ohne Änderung des Niveaus an anorganischem Phosphat als möglich erachtet werden. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, daß E. R. Stadtman und H. A. Barker[31]) bei der Dehydrierung von Acetaldehyd mittels zellfreier Extrakte aus *Clostridium kluyveri* Acetylphosphat nachweisen konnten.

IV. Diskussion

Die russischen Biochemiker V. H. Belitzer und E. T. Tsibakova[10]) haben als erste die Vermutung ausgesprochen, daß die aerobe Phosphorylierung zum Teil mit dem Wasserstoff- bzw. Elektronentransport

[31]) Jl. biol. chem. **174**, 1039 (1948).

von den Dehydrasen zum Sauerstoff im Zusammenhang steht. Denn sie hatten beobachtet, daß im Herzmuskelbrei bei Gegenwart von Kreatin die Aufnahme von einer Molekel Sauerstoff verknüpft ist mit der Veresterung von 4 bis 7 Molekeln anorganischen Phosphats zu Kreatinphosphat. Ein derartig hoher Wirkungsgrad wäre aber nicht zu erklären, wenn nur die primäre Dehydrierung der Substrate am spezifischen Ferment unter Phosphatbindung abliefe. Unabhängig davon kam S. Ochoa[32]) auf Grund ähnlicher Beobachtungen zum gleichen Ergebnis; auch er fand bei Verwendung von Brenztraubensäure oder α-Ketoglutarsäure als Substrat, daß pro Dehydrierungsvorgang, d. h. für je 2 Wasserstoffatome, die vom Substrat abgelöst und auf Sauerstoff übertragen werden, *drei* Phosphatbindungen entstehen[33]). War somit zwar indirekt erschlossen, daß an der Fermentkette Phosphat gebunden werden muß, so fehlte bis vor kurzem noch der direkte experimentelle Nachweis. Ein Versuch S. Ochoas, diese Phosphorylierung bei der enzymatischen Oxydation von Hydro-Codehydrase nachzuweisen, hatte sogar ein negatives Ergebnis.

In einer kurzen Notiz aus letzter Zeit, die uns erst nach Abschluß der experimentellen Arbeit zur Kenntnis kam, gelang nun M. Friedkin und A. L. Lehninger[34]) unter Verwendung einer Enzymfraktion aus Rattenleber der überzeugende Nachweis, daß bei der aeroben Oxydation von Hydro-Codehydrase mit P^{32} markiertes anorganisches Phosphat in organische Bindung übergeführt wird. Unsre Versuche stellen eine Bestätigung der amerikanischen Arbeit dar und beweisen darüber hinaus, daß auch in der Hefe die aerobe Phosphorylierung zum Teil in der Fermentkette zustande kommt.

Um etwas über die Reaktionsschritte zu erfahren, an denen in unserem Atmungssystem prinzipiell „energiereiche Phosphatbindungen" — mit einer potentiellen Energie von etwa 11 Kcal — erzeugt werden könnten, sollen die Potentiale der einzelnen Oxydo-Reduktionssysteme (Tab. 7) betrachtet werden.

Wollte man eine exakte Aussage über die freie Reaktionsenergie (Δ F) eines Vorgangs machen, der sich aus der Potentialdifferenz (Δ E) der beiden am Vorgang beteiligten Systeme berechnen läßt, dann wäre es natürlich notwendig, das jeweilige Verhältnis von oxydierter zu reduzierter Stufe zu kennen und daraus die effektiven Potentialwerte zu berechnen. Aber zu einer ersten Orientierung ist es durchaus angängig, mit den Normalpotentialen E_0' selbst zu rechnen, wie es in den beiden letzten Spalten der Tabelle geschehen ist. Dies um so eher, als die Glieder der Fermentkette selbst im stationären Zustand der Atmung überwiegend in der oxydierten Form vorliegen und somit das Verhältnis c_{ox}/c_{red} durchwegs in der gleichen Richtung verschoben ist. Der größte Fehler dürfte mithin am oberen und unteren Ende der Potentialskala (Tab. 7) auftreten, wo die biologischen Substrate bzw. der Sauerstoff in Reaktion treten. Aber auch hier ist der Fehler nicht bedeutend. Denn für die freie

[32]) Jl. biol. chem. **138**, 751 (1941).
[33]) Jl. biol. chem. **151**, 493 (1943); **155**, 87 (1944).
[34]) Jl. biol. chem. **174**, 757 (1948).

Energie der Reaktion zwischen Cytochrom c und Sauerstoff unter Konzentrationsbedingungen, wie sie in der Zelle herrschen könnten (O_2-Druck: 0,01 atm.; Cytochrom c_{ox} : Cytochrom $c_{red} = 10 : 1$) errechnet sich ein Δ F-Wert von —10,4 Kcal, während aus der Differenz der Normalpotentiale ein Wert von —12,5 Kcal resultiert.

Tab. 7

	E_0' [35]) in Volt (p_H 7,0)	Δ E	Δ F [36]) (in Kcal)	
Acetaldehyd(+ H_2O) ⇌ Essigsäure[37])	—0,47	—0,31	—14	n=2 [36])
Äthylalkohol ⇌ Acetaldehyd[37])	—0,16	—0,19	— 9	
Hydro-Codehydrase ⇌ Codehydrase	—0,28	+0,12	+ 5	
Leuko-Flavinferment ⇌ Flavinferment	—0,06	—0,22	—10	
Fe++ ⇌ Fe+++ Cytochrom b	—0,04	—0,32	—7,5	n=1 [36])
Fe++ ⇌ Fe+++ Cytochrom c	+0,27	—0,02	—0,5	
Fe++ ⇌ Fe+++ Cytochrom a	+0,29			
Fe++ ⇌ Fe+++ Cytochrom-Oxydase	?	—0,52	—12	
2 OH^- ⇌ O_2	+0,81			

Zunächst kann man aus der Tabelle entnehmen, daß die Dismutationsreaktion des Aldehyds zu Säure und Alkohol eine stark „exergonische"[38]) Reaktion ist, d. h. mit einer starken Abnahme der freien Energie verbunden ist, und somit vom thermodynamischen Gesichtspunkt aus mit der Erzeugung einer energiereichen Phosphatbindung, im Endeffekt der Bildung von Adenosintriphosphat, verknüpft sein könnte[39]). Dagegen ist aus dem gleichen Grund eine solche Koppelung bei der Wasserstoffverschiebung von Alkohol auf Codehydrase unmöglich. In der Fermentkette selbst könnten energiereiche Phosphatbindungen erzeugen die Wasserstoff- bzw. Elektronenübertragungen von den Codehydrasen auf die gelben Fermente, von dort auf Cytochrom c, wie auch von Cytochrom b auf Cytochrom c, und schließlich die Reaktion zwischen Cytochrom-Oxydase und Sauerstoff, wenn man die Annahme machen darf, daß das

[35]) Die Potentialwerte wurden der ausgezeichneten Übersicht H. M. Kalckars[6]) entnommen.

[36]) Freie Energie: $\Delta F = \Delta E \cdot n \cdot 23{,}074$ (vgl. W. Franke in E. Bamann und K. Myrbäck, Methoden der Fermentforschung, S. 847. Leipzig 1941).

[37]) Die Redoxpotentiale der Systeme Butylalkohol ⇌ Butyraldehyd und Butyraldehyd ⇌ Buttersäure dürften nicht sehr verschieden sein von jenen der niederen Homologen, wie aus den Daten W. Frankes (Tab. Biol. Per. 5, 124 (1935)) über die verschiedenen Bildungsenergien hervorgeht.

[38]) C. D. Coryell, Science 92, 380 (1940).

[39]) Es sei darauf hingewiesen, daß ja der Oxydoreduktionsvorgang der alkoholischen Gärung eine gemischte Dismutation zwischen zwei verschiedenen Aldehyden ist und dabei tatsächlich eine energiereiche Acylphosphat-Bindung aufgebaut wird.

Normalpotential der Oxydase nicht sehr verschieden ist von jenem des Cytochrom a, mit dem es auch im Absorptionsspektrum große Verwandtschaft zeigt[40]).

An welcher Stelle das anorganische Phosphat in der Fermentkette tatsächlich eingreift, muß weiterer Forschung vorbehalten bleiben. Eines kann man aber schon heute mit einiger Bestimmtheit sagen, nämlich, daß zwischen Cytochrom b und O_2 zumindest *eine* energiereiche Phosphatbindung erzeugt wird. Wie in verschiedenen Laboratorien gefunden wurde[10, 12, 32]), ist im Gewebsbrei die aerobe Dehydrierung der Bernsteinsäure zur Fumarsäure mit einer Phosphorylierung verknüpft. Nachdem sich die Argumente verdichten, die für eine Identität der Succino-Dehydrase mit Cytochrom b sprechen[41]), letzteres aber in seinem Redox-Potential $E_0' = -0{,}04$ Volt nicht wesentlich verschieden ist vom Potential des Succinat-Fumarat-Systems $E_0' = 0$ Volt, kann bei der stöchiometrischen Reaktion zwischen Succinat und Dehydrase unmöglich eine energiereiche Phosphatbindung aufgebaut werden, sondern erst bei der Elektronenüberführung vom Cytochrom b weiter zum Sauerstoff.

Die Art und Weise, wie die energiereichen Phosphatbindungen beim Elektronentransport über die Fermentkette zustande kommen, ist noch unbekannt. Immerhin scheint es eine Besonderheit dieser Phosphorylierung zu sein, daß die Elektronen auch transportiert werden können, ohne daß Phosphat gebunden wird; denn sowohl V. H. Belitzer[10]) wie auch M. Friedkin und A. L. Lehninger[31]) haben beobachtet, daß diese Phosphorylierung bei der Behandlung des Enzymsystems mit Wasser oder beim Altern verschwindet, ohne daß dabei die Atmungsfähigkeit des Systems beeinträchtigt würde. Darin unterscheidet sich diese „Fermentketten-Phosphorylierung" prinzipiell von der Phosphatbindung, die beim primären Dehydrierungsakt am Substrat eintreten kann. Denn diese Dehydrierungsreaktionen, wie etwa die Dehydrierung des Phosphoglycerinaldehyds am Ferment der Hefe[1]) oder jene der Brenztraubensäure am Ferment der Milchsäurebakterien[42]), kommen überhaupt nicht zustande, wenn kein Phosphat[43]) zugegen ist. Da die aerobe Phosphorylierung auch diese Vorgänge mit einschließt, erscheint es uns zweckmäßig, sie mit „Substrat-Phosphorylierung" zu bezeichnen, um sie damit von der „Fermentketten-Phosphorylierung" abzugrenzen.

Um die Existenz und die Labilität der „Fermentketten-Phosphorylierung" zu erklären, könnte man daran denken, daß hier das Eiweiß der Fermente im Spiele ist. Unter diesem Gesichtspunkt wird man daher

[40]) D. Keilin und E. F. Hartree, Proc. Roy. Soc. B. 127, 167 (1939).

[41]) S. J. Bach, M. Dixon und L. G. Zerfas, Bioch. Jl., 40, 229 (1946). — E. G. Ball, C. B. Anfinsen und O. Cooper, Jl. biol. ch. 168, 257 (1947). — E. C. Slater, Nature 161, 405 (1948).

[42]) F. Lipmann, Enzym. 4, 65 (1937).

[43]) oder Arsenat.

einer Vorstellung von W. Schmitt[44]) Beachtung schenken, wonach die Proteine der Oxydationsfermente durch das mesomere System einer „Amidkette", wie sie mittels Wasserstoffbindungen in der gefalteten Peptidkette zustande kommt, die Elektronen zur Wirkungsgruppe hin- und von ihr wegtransportieren und dabei Phosphat aufnehmen können.

Nachtrag bei der Korrektur: In einer Veröffentlichung aus allerletzter Zeit führt E. Racker [Jl. biol. chem. 177, 883 (1949)] den Nachweis, daß die bisher als einheitlich angesehene Aldehyd-Mutase der Leber[18]) tatsächlich aus *zwei verschiedenen Fermenten* besteht, einer spezifischen Aldehyd-Dehydrase und einer Aldehyd-Hydrase (= Alkohol-Dehydrase), deren gemeinsame prosthetische Gruppe Codehydrase I ist. Somit ist für die Leber der hier für die Hefe (S. 217) diskutierte Mechanismus der Aldehyd-Dismutation bewiesen. Im übrigen verläuft die Dehydrierung des Aldehyds am Leberferment *ohne* Beteiligung anorganischen Phosphats.

Beschreibung der Versuche

Allgemeine Methodik

Zu den Versuchen diente *Branntweinhefe* der Hefefabrik Oberkotzau, vorm. Scheibe & Scherdel, die im allgemeinen durch 3—5stünd. Schütteln unter Sauerstoff verarmt worden war. *Sauerstoffverbrauch* und *Säurebildung* wurden manometrisch in kegelförmigen Warburg-Gefäßen, Volumen etwa 20 ccm, gemessen, wobei sich die Substrate im allgemeinen in der seitlichen Birne befanden und erst nach Temperaturausgleich in den Hauptraum zur Hefe herübergeholt wurden. Bei der Messung des O_2-Verbrauchs nach der direkten Methode in Phosphatpuffer unter Luft befand sich Natronlauge im Einsatz der Gefäße; nur in den Versuchen mit Blausäure oder H_2S war der Einsatz leer. Diese Vereinfachung ist bei Atmungsversuchen mit Butylalkohol zulässig, da bei seiner Dehydrierung durch Hefe kein CO_2 gebildet wird. Die Säurebildung wurde in Bicarbonat-CO_2-Puffer verfolgt wobei als Gasmischungen 95%O_2 + 5%CO_2 bzw. 95%N_2 + 5%CO_2 dienten[45]).

Um bei den *Phosphatbestimmungen* an Hefe reproduzierbare Ergebnisse zu erzielen, wurden einige systematische Messungen ausgeführt, die auszugsweise mitgeteilt seien. Prinzipiell wurde die zu untersuchende Hefesuspension (Puffer: Bicarbonat-CO_2) in Trichloressigsäurelösung pipettiert und dadurch die enzymatischen Vorgänge abgestoppt. Nach Zentrifugieren wurde im klaren Filtrat das Phosphat kolorimetrisch nach M. Martland und R. Robison[46]) bestimmt. Leichthydrolysierbares Phosphat ist das in n-HCl bei 100° während 7 Minuten abgespaltene Phosphat, während schwer-hydrolysierbares Phosphat den erst bei der Veraschung frei werdenden Anteil umfaßt. Gesamtphosphat ist Phosphat nach Veraschung. Die Phosphatwerte sind durchwegs in *mg PO_4 pro g Hefe (feucht)* angegeben.

Erfolgte die Umrechnung der gemessenen Extinktionen auf Phosphat nicht mit einer einmalig aufgestellten Eichkurve, wie dies bei Relativmessungen der Fall war, sondern sollten absolute Werte ermittelt werden, so wurden bei jeder Meßreihe 2 bis 3 Eichwerte mit bekannten Phosphatmengen mit aufgenommen. Die zu ver-

[44]) Z. Naturf. im Druck.

[45]) Die Gasmischungen verdanken wir dem freundlichen Entgegenkommen der Fa. Linde, München-Höllriegelskreuth. Wir möchten ihr, insbesondere Herrn Direktor Ph. Borchardt und Herrn Frauscher auch an dieser Stelle bestens dafür danken.

[46]) Bioch. Jl. 20, 848 (1926).

schiedenen Zeiten mit dem verwendeten *Pulfrich*-Photometer (Zeiß, Jena) aufgenommenen Eichkurven zeigten nämlich Differenzen bis zu ± 8%, die durch den Wechsel der Temperatur während der Entwicklung der Färbung, verschiedene Lampenspannung usw. bedingt sind.

1. Variation der Trichloressigsäure (TES)-Konzentration

2proz. Hefesuspension + 12proz. TES bis zur gewünschten Endkonzentration zugesetzt; Einwirkungszeit 10 Minuten; T = 18°.

TES-Konz. in %	2	4	6	8
anorg. PO_4:	0,21	0,81	1,31	1,40

2. Einwirkungszeit der TES auf die Hefesuspension

6 ccm 4proz. Hefesuspension + 3 ccm 20proz. TES (Endkonz. 6,7%) bei Zimmertemperatur aufbewahrt, nach den angegebenen Zeiten zentrifugiert und im Filtrat Phosphat bestimmt.

nach Min.	anorg. PO_4	leicht-hydr. PO_4
3	1,59	0,52
13	1,73	0,70
23	1,73	0,88

Wird das Filtrat nach dem Zentrifugieren 4 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt, dann nimmt das anorg. PO_4 um 9—11% zu.

3. Temperatureinfluß bei der TES-Einwirkung

2proz. Hefesuspension mit dem gleichen Volumen 12proz. TES bei der angegebenen Temperatur versetzt. Aus diesen Ansätzen wurden Proben von 6 ccm in 4 ccm m-Na-acetat pipettiert, damit die Säure abgestumpft, und sofort zentrifugiert. Die Versuchsreihen bei 0, 18 und 30° wurden gleichzeitig mit derselben Hefesuspension angesetzt.

anorg. PO_4 nach Min.	5	15	30	60	189	215	274	300
0°	1,13	1,32	1,35	—		1,50	—	1,53
18°	1,76	1,81	1,89	—	—	—	—	—
30°	1,79	1,86	1,86	2,03	2,22	—	2,36	—

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß steigende Mengen TES steigende Mengen Phosphat aus den Hefezellen herauslösen. Bei Konzentrationen über 5% ist diese Zunahme aber nur gering und insbesondere bleibt dann das Verhältnis anorg. PO_4 : Gesamt-PO_4 annähernd konstant, so daß Messungen im TES-Konzentrationsbereich 5—8% reelle Aussagen über das Verhältnis der Phosphatfraktionen in der Hefezelle erlauben.

Bei den in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Phosphatmessungen wurde durchgehend wie folgt gearbeitet: TES-Endkonz. 6,67%, T =

14—22° (Zimmertemperatur), Einwirkungszeit der TES (bis zum Zentrifugieren der Proben) 8—14 Minuten.

Die strikte Einhaltung dieser Versuchsbedingungen ermöglichte Ergebnisse, deren Reproduzierbarkeit in den Grenzen ± 3 bis 6% liegt.

I. Versuche mit Butylalkohol

Das verwandte Präparat war n-Butylalkohol von Schering-Kahlbaum. Das Ergebnis eines Atmungsversuchs mit verschiedenen Mengen Butanol ist in Fig. 1 zu sehen.

Wirkung der Butanoloxydation auf die Leeratmung

In den Hauptraum von 4 Dixon-Keilin-Gefäßen[15]) (Vol. 14—16 ccm), deren Hohlstopfen mit Natronlauge gefüllt waren, wurden je 40 mg frische Hefe in 2 ccm m/15-Phosphat-Puffer, p_H 7,4 gegeben, der in 2 Gefäßen noch m/75-Butanol enthielt. In der seitlichen Birne befand sich 1 ccm 20proz. Trichloressigsäure. Die Gefäße wurden zur gleichen Zeit beschickt und gleichzeitig im Schüttel-Thermostaten von 30° versenkt. Nach Temperaturausgleich (5 Min.) wurden die Hähne geschlossen und nach weiteren 10 Minuten in je einem Gefäß mit und ohne Butanol die Trichloressigsäure eingekippt. Dadurch enzym. Reaktion zum Stillstand gebracht und etwa gebundenes CO_2 ausgetrieben. In den beiden anderen Gefäßen wurde die Trichloressigsäure 40 Minuten später zugekippt. Nunmehr wurde die Natronlauge durch Eindrehen des Hohlstopfens in den Einsatz gebracht, damit das CO_2 der Gasphase absorbiert und aus der Druckabnahme das vorhandene CO_2 berechnet. Die Ergebnisse sind in Tab. 8 zusammengestellt. Dort ist auch die Druckabnahme während 10—50 Minuten aufgeführt, die ein Maß für den Sauerstoffverbrauch bei der Butanolatmung ist.

Tab. 8

Gefäßvolumen ccm	13,8	14,95	16,05	15,4
m/75-Butanol	—	—	+	+
TES zugesetzt nach Min.	10	50	10	50
Druckabnahme während 10—50 Min. in mm Brodielösung	—	23	—	200
mm^3 CO_2	125	235	85	132
in 40 Min. geb. CO_2:	110		47	

Vergleich der Butanolatmung in Phosphat- und Bicarbonat-Puffer

Erfolgt die Oxydation des Butylalkohols in Bicarbonat-CO_2-Puffer, so setzt die aus 1 Mol Alkohol gebildete Buttersäure 1 Mol CO_2 in Freiheit. Da gleichzeitig nach der Oxydationsgleichung für Butylalkohol 1 Mol Sauerstoff aufgenommen wird, sollte keine Volumänderung eintreten. Da aber CO_2 in viel höherem Maße wasserlöslich ist ($\alpha^{25°} = 0{,}759$) als O_2 ($\alpha^{25°} = 0{,}0283$) und sich beide Gase auf Lösung und Gasphase verteilen, nimmt das Gasvolumen bei der Reaktion ab (vgl. „Gefäßpaarmethode" von O. Warburg[47])). Tritt daher bei der manometrischen Messung keine Druckabnahme mehr ein, so wird damit das Ende der Reaktion angezeigt.

[47]) F. Dickens in E. Bamann und K. Myrbäck. Die Methoden der Fermentforschung S. 1002. Leipzig 1941.

Ein auf dieser Überlegung aufgebauter Vergleich der Butanoloxydation in Phosphatpuffer bei p_H 6,8 und 7,4 und in Bicarbonatpuffer bei p_H 7,4 ergab (Fig. 6), daß die Reaktion überall mit der gleichen Geschwindigkeit abläuft. Dies ist daran zu erkennen, daß die Knickpunkte der Kurven zeitlich gleich liegen.

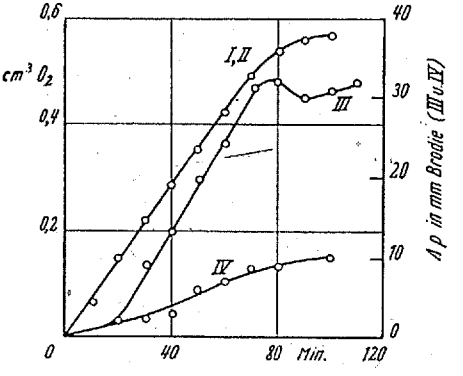


Fig. 6. Butylalkohl in Phosphat- und Bicarbonat-Puffer

Je 40 mg verarmte Hefe in 2 ccm m/15-Phosphat p_H 6,8 (I) bzw. 7,4 (II) oder m/33-Na-bicarbonat p_H 7,4 (III, IV). T = 25°. Gas: Luft (I, II) bzw. 95% O_2 + 5% CO_2 (III, IV). I—III: m/75 Butylalkohol, der in den Gefäßen gleichzeitig aus der seitlichen Birne eingekippt wurde. Die linke Ordinate gilt für die Sauerstoffaufnahme (I, II), die rechte für die Druckabnahme (III, IV) [v_{Gas}: III = 16,44 cm³; IV = 17,41 cm³].

Die säurelöslichen Phosphate der Hefe während der Butanoloxydation

In einem mit Gummistopfen verschlossenen 500-ccm-Erlenmeyer-Kolben wurden 1,4 g verarmte Hefe in 70 ccm 0,03 m-Na-bicarbonat unter O_2-CO_2 mechanisch bei T = 25° geschüttelt. Zur Phosphatbestimmung wurden je 10 ccm entnommen und zu 5 ccm 20proz. TES gegeben. Nach jeder Probeentnahme wurde der Gasraum kurz mit dem Gasgemisch durchspült. Das Ergebnis einer Bestimmung aus fünf gleichartigen Versuchen ist in Fig. 2 zu sehen, wobei der Nullwert dem Zustand vor Zugabe des Substrats entspricht.

Nach Verbrauch des zugesetzten Alkohols stellt sich zwar nicht momentan, aber doch allmählich wieder der ursprüngliche Zustand ein. Dies ergab ein Versuch mit 4 g verarmter Hefe in 100 ccm m/75-Butanol enthaltenden Bicarbonat-Puffer, wo nach 40 Minuten der zugesetzte Alkohol verbraucht war. Sonst wie oben.

Min.	0	30	60	120
anorg. PO_4	1,95	0,76	1,15	1,43
Gesamt-PO_4	3,30	1,38	2,65	2,50

II. Versuche mit Butyraldehyd

Die Darstellung des Butyraldehyds erfolgte durch CrO_3-Oxydation von n-Butylalkohol nach Ch. Weizmann und S. F. Garrad[48]); er wurde über die krystallisierte Aldehyd-Ammoniakverbindung[49]) gereinigt und nach Destillation sofort in Wasser gelöst. Die m/6-wäßrige Lösung kann im Eisschrank aufbewahrt werden. Da aber mit der Zeit merkliche Autoxydation zur Säure eintritt, soll die Lösung nach etwa einem Monat erneuert werden.

[48]) Soc. 117, 328 (1920).
[49]) A. Lipp, A. 211, 344 (1882).

Aerobe Umsetzung von Butyraldehyd

Die Atmung von Hefe mit Butyraldehyd ist in Fig. 3 wiedergegeben. Wie dort erwähnt, ist die erste Phase geringer Sauerstoffaufnahme auf eine *Dismutation* des Aldehyds zurückzuführen, die sich manometrisch und analytisch nachweisen läßt. Läßt man nämlich den aeroben Umsatz von Butyraldehyd in Bicarbonat-Puffer vor sich gehen, dann tritt, wie aus Fig. 7 hervorgeht, in der ersten Phase eine starke Volumzunahme ein, die beim Einsetzen der Butanoloxydation nach 80 Minuten in eine Abnahme übergeht.

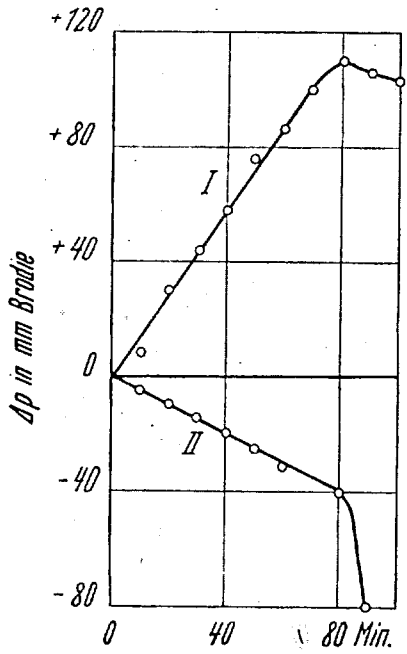


Fig. 7. Butyraldehyd aerob in Bicarbonat- und Phosphat-Puffer

80 mg verarmte Hefe in 2 ccm $\frac{m}{33}$-Bicarbonat (I) bzw. $\frac{m}{15}$-Phosphat (II), p_H 7,4; $\frac{m}{120}$-Butyraldehyd; T = 25°. I: 95% O_2 + 5% CO_2; II: Luft (v_{gas}: I = 16,02 cm³; II = 16,53 cm³).

Bei der Dismutation wird pro Mol umgesetzten Aldehyds ½ Mol Säure gebildet, die aus Bicarbonat ½ Mol CO_2 in Freiheit setzt. Dies ist die Ursache der Volumzunahme. In der zweiten Phase wird pro Mol gebildeter Säure 1 Mol Sauerstoff aufgenommen, da jetzt der bei der Dismutation gebildete Butylalkohol der normalen Oxydation anheimfällt. Das Gasvolumen nimmt nunmehr ab, da CO_2 in Wasser löslicher ist als O_2 (vgl. S. 230). Des weiteren zeigt die zeitlich gleiche Lage der Knickpunkte in den beiden Kurven, daß die Reaktion in Phosphat- und Bicarbonat-Puffer mit gleicher Geschwindigkeit verläuft.

Bei der praktischen Ausführung dieses Versuchs ist zu beachten, daß während des Durchleitens der Gasmischung durch das Barcroft-Warburg-Gefäß keine Aldehydverluste eintreten. Dies kann dadurch vermieden werden, daß man das komplett beschickte und am Manometer angeschlossene Gefäß während des Ausspülens mit der Gasmischung mit Eis kühlt oder daß man den Aldehyd erst nachher in die seitliche Birne einfüllt und sofort mit dem Glasstopfen verschließt.

Daß der Aldehyd tatsächlich zu Beginn der zweiten Phase (Oxydationsphase) praktisch verschwunden ist, ließ sich auf analytischem Weg beweisen.

Zu diesem Zweck wurden 4,8 g verarmte Hefe in 80 ccm m/15-Phosphat-Puffer, p_H 7,4, der 1,07 mMol Butyraldehyd enthielt, im verschlossenen Erlenmeyer-Kolben unter Sauerstoff geschüttelt; T = 25°. Nach 5, 20, 40, 60 und 80 Minuten wurden

Proben von je 10 ccm entnommen. Davon wurden jeweils 2 ccm sofort in Barcroft-Warburg-Gefäße pipettiert und der weitere Umsatz manometrisch verfolgt. Die Sauerstoffaufnahme der einzelnen Proben ist aus Fig. 8 zu ersehen, wobei am ersten Meßpunkt einer Reihe der Hahn des Manometers geschlossen wurde.

Aus den restlichen 8 ccm wurde die Hefe durch Zentrifugieren abgetrennt und in der überstehenden Lösung der noch vorhandene *Aldehyd* jodometrisch nach S. W. Clausen[50]) bestimmt. Die ermittelten Mengen sind in Prozent des zugesetzten Aldehyds ebenfalls in Fig. 8 eingetragen.

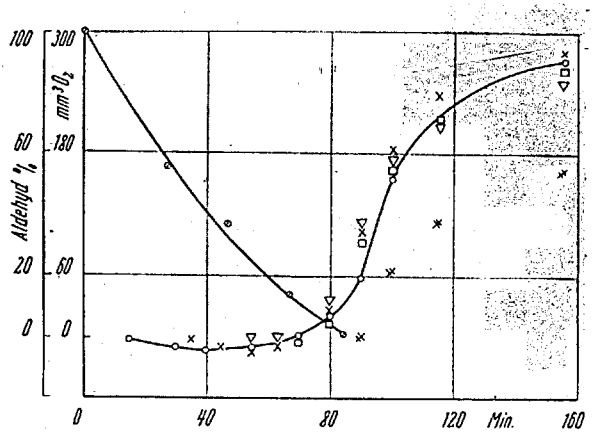


Fig. 8. Atmung und Butyraldehydverbrauch
O_2-Verbrauch nach 5 Minuten: ○, 20 Minuten: ×, 40 Minuten: ▽, 60 Minuten: □, 80 Minuten: ※, % Butyraldehyd: ⊘.

Aus einem Vergleich der beiden Kurven ergibt sich sehr überzeugend, daß der Beginn der Oxydationsphase mit dem Verschwinden des Butyraldehyds aus der Lösung zusammenfällt. Dieser Augenblick war nach etwa 80 Minuten erreicht, was aus dem geringeren Sauerstoffverbrauch der letzten Probe ersichtlich ist; hier war beim Schließen des Manometerhahns die Oxydationsphase schon erreicht und folglich ein Teil des Alkohols bereits verbraucht.

Überdies ergibt sich der gleichartige Reaktionsablauf im großen Gefäß wie in den Manometer-Gefäßen daraus, daß die zu verschiedenen Zeiten entnommenen Proben denselben zeitlichen Verlauf der Atmung zeigen.

Bilanz des Butyraldehyd-Umsatzes aerob und anaerob

Zusammensetzung der Ansätze vgl. Tab. 1. Am Versuchsende die Hefe abzentrifugiert; 4 ccm der überstehenden Lösung zur *Aldehydbestimmung* nach Clausen[50]), 50 ccm zur *Buttersäure*-Bestimmung nach T. E. M. Friedemann[51]) und 20 ccm zur *Butylalkohol*-Bestimmung verwandt. Um hier zumächst den Aldehyd zu entfernen,

[50]) Jl. biol. chem. **52**, 263 (1922); **73**, 335 (1927).
[51]) Jl. biol. chem. **123**, 161 (1938).

werden 15 ccm 0,02m-Dinitrophenylhydrazin in 2n-HCl zugesetzt, die Fällung nach 2 Stunden bei Zimmertemperatur abfiltriert und dreimal mit je 2 ccm Wasser gewaschen. Vom Filtrat das halbe Volumen abdestilliert, das Destillat neutralisiert und durch wiederholtes Destillieren (jeweils ½ Volumen) auf 8—9 ccm konzentriert. In dieser Lösung wurde der Butylalkohol manometrisch durch Messung des Sauerstoffverbrauchs mit verarmter Hefe bestimmt. Zu diesem Zweck 2 ccm Destillat und 0,6 ccm m/5-Phosphat-Puffer, p_H 7,4 in den Hauptraum eines Warburg-Gefäßes gegeben; 0,4 ccm 10proz. Hefesuspension in die Birne und nach Temperaturausgleich und Schließen des Manometerhahns in den Hauptraum herübergeholt. Im Einsatz NaOH; T = 25°. Aus dem gemessenen O_2-Verbrauch wurde der vorhandene Butylalkohol berechnet (vgl. Fig 1). Die Selbstatmung der Hefe, die in einer Parallelprobe ermittelt wurde, kam vor der Berechnung in Abzug. Wir überzeugten uns durch Kontrollversuche, daß bei dem hier beschriebenen Anreicherungsverfahren keine Verluste an Alkohol eintreten und die manometrische Bestimmung bei mehr als 500 γ Butylalkohol hinreichend genaue Ergebnisse (± 5%) liefert.

Die säurelöslichen Phosphate während der Umsetzung von Butyraldehyd

Die Phosphatbestimmungen wurden in derselben Weise wie beim Butylalkohol durchgeführt. 10 Versuche ergaben innerhalb einer Schwankungsbreite von ± 6% weder beim anorganischen Phosphat noch bei den organischen Phosphaten eine Änderung. Das Ergebnis eines typischen Versuches ist in Tab. 2 wiedergegeben.

4 g verarmte Hefe auf 100 ccm Gesamtlösung; m/150-Butyraldehyd; Bicarbonat-CO_2-Puffer, p_H 7,4. Gasraum: O_2—CO_2 bzw. N_2—CO_2. Die Hefesuspension wurde vor Zugabe des Aldehyds 10 Minuten im Thermostaten unter Durchleiten der Gasmischung geschüttelt. Nunmehr die Aldehydlösung zugesetzt und das Gefäß verschlossen. Zur Vermeidung von Aldehydverlusten bei der Entnahme der Proben wurde nur der Gasraum, nicht aber die Lösung kurz mit der Gasmischung durchgespült.

Manometrische Bestimmung der Säurebildung aus Butyraldehyd, aerob und anaerob

Die gebildete Buttersäure wurde manometrisch durch Messung der aus Bicarbonat in Freiheit gesetzten Kohlensäure verfolgt. Dabei mußte im *aeroben* Versuch auch der O_2-Verbrauch ermittelt werden, was in einem Parallelansatz in Phosphat-Puffer geschah. Dieses vereinfachte Verfahren kann hier angewandt werden, weil die Atmung während der Dismutationsphase gering ist und sich außerdem ergeben hatte, daß die Umsetzung des Aldehyds in Phosphat- und Bicarbonat-Puffer mit gleicher Geschwindigkeit erfolgt (vgl. Fig. 7). Die Einzelheiten einer derartigen Messung sind aus Tab. 9 ersichtlich; Mittelwerte aus mehreren derartigen Messungen sind in Tab. 3 zusammengestellt worden.

Die Messungen beim anaeroben Umsatz von *Acetaldehyd* wurden in derselben Weise wie beim Butyraldehyd ausgeführt. Bei der Phosphatanalyse (vgl. Tab. 4) war die Aldehydkonzentration zu Versuchsbeginn m/75.

Tab. 9. Pro Gefäß 80 mg verarmte Hefe, m/75-Butyraldehyd, $v_F = 2{,}0$ ccm, $T = 25°$, p_H 7,8.

	I	II	III
Gasraum	Luft	O_2-CO_2	N_2-CO_2
Puffer	m/15-Phosphat	m/17-$NaHCO_3$	m/17-$NaHCO_3$
Gefäßkonstante	$k_{O_2} = 1{,}47$	$k_{CO_2} = 1{,}70$ $k_{O_2} = 1{,}56$	$k_{CO_2} = 1{,}70$
Δ p während 60 Min.	3	+ 87	+ 45
$\Delta\, p_{CO_2}$ in mm Brodie		$37 + 6 \cdot \frac{1{,}47}{1{,}56} = 93$	45
v_{CO_2} in mm³		+ 158	+ 76,5

III. Versuche mit Butylalkohol und Schwermetallgiften

a) Versuche mit Blausäure

Atmungshemmung vgl. Fig. 4.

Für die *Phosphorylierung mit Butylalkohol und Blausäure* diente der allgemeine Ansatz wie bei Butylalkohol allein (S. 231), mit dem Unterschied, daß noch Blausäure zugesetzt wurde. Es wurde die Phosphatabnahme bis zu einem gewissen Zeitpunkt bestimmt und parallel dazu in Proben, die mit derselben Hefe von gleicher Konzentration wie die Hauptansätze versehen waren, die Atmung gemessen. Da hier Phosphat-Puffer in Anwendung kam, in den Hauptansätzen aber Bicarbonat-Puffer, haben wir uns in Kontrollversuchen davon überzeugt, daß auch in Gegenwart von Blausäure der Umsatz in beiden Pufferlösungen der gleiche ist (vgl. S. 230). Ergebnis der Phosphatanalyse vgl. Tab. 5.

b) Versuche mit Schwefelwasserstoff

Schwefelwasserstoff wurde in Form von Na_2S (wäßrige Lösung) zugesetzt. Die Konzentration der Lösung an freiem H_2S, das wegen der leichten Diffusion durch die Hefemembran allein wirksam ist, läßt sich folgendermaßen berechnen.

Das zugesetzte Na_2S ($= \Sigma$ S) tritt in gepufferter Lösung teilweise mit H^+ zu HS^- und H_2S zusammen, von denen sich letzteres bei der absol. Temperatur T gemäß der Bunsenschen Gleichung auf die Lösung (Volumen $= v_F$) und den Gasraum ($= v_G$) verteilt. Es gilt also:

$$\Sigma S = S^= + HS^- + (H_2S)_F + (H_2S)_G\,, \tag{1}$$

und

$$\frac{(H_2S)_F}{v_F} = \alpha \cdot \frac{(H_2S)_G}{v_G \cdot \frac{273}{T}}\,^{29}), \tag{2}$$

oder umgeformt

$$(H_2S)_F \cdot \frac{v_G \cdot \frac{273}{T} + \alpha \cdot v_F}{\alpha \cdot v_F} = (H_2S)_G + (H_2S)_F = \Sigma S - HS^- - S^= \tag{2a}$$

wobei α der Bunsensche Absorptionskoeffizient für H_2S ist. Nach dem Massenwirkungsgesetz gilt für die Dissoziation des H_2S:

$$\frac{c_{H^+} \cdot HS^-}{(H_2S)_F} = k_1 \quad (3) \quad \text{und} \quad \frac{c_{H^+} \cdot S^=}{HS^-} = k_2 \qquad (4)$$

wo k_1 und k_2 die beiden Dissoziationskonstanten des H_2S sind. Um diese Gleichungen in eine geeignete Form zu bringen, wird Gl. (3) einmal mit c_{H^+} und einmal mit Gl. (4) multipliziert,

$$\frac{(c_{H^+})^2 \cdot HS^-}{(H_2S)_F} = k_1 \cdot c_{H^+} \quad (3a) \quad \text{und} \quad \frac{(c_{H^+})^2 \cdot S^=}{(H_2S)_F} = k_1 \cdot k_2 \qquad (4a)$$

Gl. (3a) und (4a) dann addiert:

$$(c_{H^+})^2 \cdot (HS^- + S^=) = (H_2S)_F \cdot (k_1 \cdot c_{H^+} + k_1 \cdot k_2) \qquad (5)$$

und Gl. (5) von $(c_{H^+})^2 \cdot \Sigma S$ subtrahiert:

$$(c_{H^+})^2 \cdot (\Sigma S - HS^- - S^=) = (c_{H^+})^2 \cdot \Sigma S - (H_2S)_F \cdot (k_1 \cdot c_{H^+} + k_1 \cdot k_2) \qquad (6)$$

Nun läßt sich Gl. (2a) in (6) einsetzen; wird noch durch ΣS dividiert, so ergibt sich:

$$\frac{(H_2S)_F}{\Sigma S} \cdot (c_{H^+})^2 \cdot \frac{v_G \cdot \frac{273}{T} + \alpha \cdot v_F}{\alpha \cdot v_F} = (c_{H^+})^2 - \frac{(H_2S)_F}{\Sigma S} \cdot (k_1 \cdot c_{H^+} + k_1 \cdot k_2)$$

und daraus:

$$\frac{(H_2S)_F}{\Sigma S} = \frac{(c_{H^+})^2}{(c_{H^+})^2 \cdot \frac{v_G \cdot \frac{273}{T} + \alpha \cdot v_F}{\alpha \cdot v_F} + k_1 \cdot c_{H^+} + k_1 \cdot k_2}; \qquad (7)$$

Hier bedeutet $\frac{(H_2S)_F}{\Sigma S}$ den Bruchteil des zugesetzten Na_2S, der in Lösung als freies H_2S vorliegt. Werden das zugesetzte Na_2S in mMol und die Volumina in ccm angegeben, dann erhält man durch Division von $(H_2S)_F$ durch v_F die molare H_2S-Konzentration in der Lösung.

Bei 25° sind $k_1 = 9{,}1 \cdot 10^{-8}$ und $k_2 = 1{,}1 \cdot 10^{-12}$. Demnach läßt sich in unsern Versuchen, die bei p_H 7,4 ($c_{H^+} = 3{,}98 \cdot 10^{-8}$) ausgeführt wurden, $k_1 \cdot k_2$ gegenüber den beiden ersten Gliedern des Nenners vernachlässigen, so daß Gl. (7) die vereinfachte Form annimmt.

$$\frac{(H_2S)_F}{\Sigma S} = \frac{c_{H^+}}{c_{H^+} \cdot \frac{v_G \cdot \frac{273}{T} + \alpha \cdot v_F}{\alpha \cdot v_F} + k_1}; \qquad (8)$$

Mit ihrer Hilfe läßt sich berechnen, daß im Atmungsversuch von Fig. 5, wo: $v_G = 16{,}8$ ccm, $v_F = 2{,}0$ ccm und $\alpha^{25°} = 2{,}282$ waren, von den zugesetzten 10^{-4} mMol Na_2S in der Lösung 15% als freies H_2S vorlagen, die Konzentration also $7{,}5 \cdot 10^{-6}$m-H_2S war. Im Gasraum befanden sich 50% des eingesetzten Schwefels.

Manometrische Messung des Umsatzes von Butylalkohol bzw. Acetaldehyd in Gegenwart von Na_2S

Die Zusammensetzung der Ansätze geht aus der Unterschrift zu Fig. 5 hervor. Bei der Beschickung des Warburg-Gefäßes für den anaeroben Versuch ist darauf zu achten, daß weder Aldehyd- noch H_2S-Verluste eintreten. Um dies zu verhindern, wurden zunächst nur Hefe, Bicarbonat und Wasser in den Hauptraum des Gefäßes gegeben und nach Aufsetzen des Manometers unter Schütteln und Durchleiten von N_2-CO_2 im Thermostaten mit der Gasmischung gesättigt. Hierauf wurde das Gefäß bei angeschlossenem Manometer in ein hohes Becherglas gebracht, durch welches N_2-CO_2 geleitet wurde, der Schliffstopfen in dieser Atmosphäre kurz geöffnet und währenddem Acetaldehyd sowie Na_2S-Lösung in die Birne einpipettiert. Anschließend wurde das Gefäß wieder im Thermostaten versenkt und nach Mischen des Inhalts von Seitengefäß und Hauptraum mit den Ablesungen begonnen.

Phosphorylierung in Gegenwart von Schwefelwasserstoff

Bei Versuchen mit Schwefelwasserstoff ist zu berücksichtigen, daß sich das Gas auf Lösung und Gasraum verteilt. Will man daher 2 Versuche miteinander vergleichen, so muß, gleiches p_H vorausgesetzt, das Verhältnis von Lösung und Gasraum das gleiche sein. Diese Bedingung war in allen Versuchen dieses Abschnitts erfüllt, wo die Phosphatbestimmung in einem größeren Ansatz durchgeführt werden mußte und parallel dazu die Umsatzgröße in der Warburg-Apparatur zur Messung kam.

Manometrische Messung. $v_F = 2$ ccm, T = 25°, p_H 7,4;

aerob mit Butanol: m/15-Phosphat, 0,02 bzw. 0,03 ccm m/100-Na_2S; 0,16 ccm m/6-Butylalkohol (Endkonz. m/75) aus der Birne nach Schließen des Manometerhahns (20 Min. im Thermostaten) zugesetzt. Gas : Luft. Ohne H_2S wurden von 40 mg Hefe in 10 Minuten 50 mm^3 O_2 verbraucht. Die Hemmung durch H_2S ist aus Tab. 6 zu ersehen.

anaerob mit Acetaldehyd: 0,03 m-Bicarbonat, m/50-Acetaldehyd, Gas: 95% N_2 + 5% CO_2; Säurebildung: 30—35% jener bei Butanol ungehemmt. 10^{-4} und $3 \cdot 10^{-4}$m-Na_2S haben keinen Einfluß.

Ansatz für die Phosphatbestimmungen. 0,03m-$NaHCO_3$, 40mg verarmte Hefe pro 2 ccm Endlösung, m/75-Butanol bzw. m/50-Acetaldehyd, 8 bzw. $5 \cdot 10^{-5}$m-Na_2S; T = 25°. Der Versuch wurde durch Zugabe der Substrate in Gang gebracht; nach 10 Minuten Schütteln wurden 10 ccm zur Phosphatbestimmung entnommen. Damit bei der Probeentnahme keine Verluste an H_2S eintreten, wurden die Versuche in einem Reaktionsgefäß, wie es Fig. 9 wiedergibt, durchgeführt.

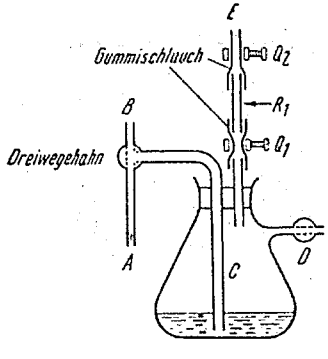


Fig. 9

Eine Saugflasche von 345 ccm Inhalt wird mit Hefe, Pufferlösung und Wasser (insges. 50 ccm) beschickt. Bei geschlossenem Quetschhahn Q_1 und geöffnetem Hahn D wird bei B die Gasmischung durch das Reaktionsgefäß geleitet und die Luft

vollständig verdrängt. Dabei ist ein Druckregler vorgeschaltet, der nicht gezeichnet ist. Nach etwa 15 Minuten wird D geschlossen und die beiden Quetschhähne Q_1 und Q_2 geöffnet, um auch das kurze Glasrohr R_1 mit der Gasmischung auszuspülen. Nun wird bei E eine Pipette aufgesetzt, damit die Öffnung E verschlossen, so daß nunmehr das Gas durch den Druckregler ausströmt, Q_1 geschlossen und die Sulfid-Lösung (etwa 0,5 ccm) aus der Pipette in das Rohr R_1 eingefüllt. Q_2 wird ebenfalls geschlossen und die Pipette entfernt. Auf die gleiche Weise wird ein zweites Rohr R_2, das in der Figur nicht gezeichnet ist, mit der Butanol- bzw. Acetaldehydlösung (3 bzw. 0,7 ccm) beschickt. Man schließt den Dreiwegehahn und läßt durch Öffnen von Q_1 die Sulfidlösung in das Reaktionsgefäß einfließen; durch Neigen des Gefäßes wird R_1 mit der Hefesuspension ausgespült. Um die Nullprobe zu entnehmen, wird nunmehr die Gaszuführung über den Druckregler bei D angeschlossen, dieser Hahn geöffnet und der Dreiwegehahn in die Stellung C—A gebracht. Die Reaktionsflüssigkeit fließt durch das zu einer Spitze ausgezogene Kapillarrohr A aus. Man verwirft die ersten 3—5 ccm und läßt dann genau 10 ccm in einen mit 5 ccm 20proz. Trichloressigsäure beschickten 15-ccm-Meßkolben einfließen, d. h. füllt diesen bis zur Marke auf. Der Dreiwegehahn wird in die Stellung A—B gebracht und D geschlossen. Nun leitet man den Gasstrom bei B ein, verdrängt damit die Flüssigkeit und Luft aus der Kapillare und dreht dann den Dreiwegehahn in die Stellung B—C. Jetzt wird die noch im Rohr C befindliche Flüssigkeit in das Reaktionsgefäß zurückgedrückt. Durch Öffnen des entsprechenden Quetschhahns und Ausspülen des Rohres R_2 wird nunmehr das Substrat zur Hefesuspension gegeben und damit der Versuch in Gang gebracht. Nach 10 Minuten wird wiederum eine Probe zur Phosphatbestimmung entnommen, was in der gleichen Weise geschieht wie zur Zeit 0.

Das Verhältnis $v_G : v_F$ im Schüttelkolben entsprach zwischen 0 und 10 Minuten auf etwa 2% genau den Verhältnissen im Warburg-Gefäß, in welchem parallel dazu die Umsatzgröße gemessen wurde.

Das Ergebnis unsrer Messungen zeigt Tab. 6. Die Abnahme des anorganischen Phosphats im aeroben Versuch mit Butylalkohol ist auf das Substrat und nicht etwa auf das Natriumsulfid zurückzuführen, denn in einem Kontrollversuch, bei welchem z. Z. 0 anstelle des Alkohols nur Wasser zugesetzt wurde, trat innerhalb 10 Minuten keine Phosphatänderung ein.

IV. *Hydrolyse von Acetylphosphat durch zerriebene Hefe*

Lebende Hefe ist gegenüber Acetylphosphat wirkungslos; dies ist zweifellos auf die Undurchlässigkeit der Hefemembran zurückzuführen, denn durch zerriebene Hefe oder durch Einfrieren in flüssiger Luft plasmolysierte Hefe wird Acetylphosphat rasch gespalten. Im folgenden sei als Beleg ein Versuch mit zerriebener Hefe wiedergegeben.

3,5 g frische Hefe wurden mit 3,5 g Glaspulver und 3 ccm m/5-Phosphat, p_H 6,2; in einer Porzellanreibschale mit elektrischem Antrieb 10 Minuten lang bei tiefer Temperatur zerrieben und dabei 40% der eingesetzten Hefe aufgeschlossen[52]). Es wurden 8 ccm m/10-Acetat-Puffer, p_H 5,4, zugesetzt und das Ganze gut durchgeschüttelt.

[52]) Durch Messung der Gärkraft des ausgewaschenen Rückstands ermittelt; H. Leuchs, noch nicht veröffentlichte Versuche.

1,5 ccm dieser Suspension mit 0,1 ccm 0,035m-K-acetyl-phosphat[53]) versetzt und 20 Minuten lang bei 30° geschüttelt. Wie die Acetylphosphat-Bestimmung nach F. Lipmann und L. C. Tuttle[54]) ergab, waren während dieser Zeit 72% des eingesetzten Anhydrids gespalten worden. Dies bedeutet, daß 115 mg zerriebene Hefe bei 30° in der Stunde 7,5 μMole Acetylphosphat hydrolysieren.

Somit erfolgt die Spaltung des Acylphosphats mit einer Geschwindigkeit, die von der gleichen Größenordnung ist wie die anaerobe Dismutation von Acetaldehyd durch lebende Hefe, wo mit der gleichen Hefemenge in 1 Stunde bei 25° 10,8 μMole Essigsäure entstehen.

Ob das acetylphosphatspaltende Ferment der Hefe identisch ist mit dem Ferment der tierischen Gewebe, das F. Lipmann[53]) entdeckt hat, kann vorerst noch nicht entschieden werden.

Wir haben auch versucht, während der aeroben Dehydrierung von Butylalkohol mit Hilfe der Reaktion von Lipmann und Tuttle[54]) Acylphosphat nachzuweisen, mit dem Ergebnis, daß maximal 3% des als anorganisch bestimmbaren Phosphats Acylphosphat sein könnten. Über diese Versuche soll aber erst in anderem Zusammenhang ausführlicher berichtet werden.

Die Oberflächenspannung aliphatischer Oxysäureester

Von *Hermann Engelhard, Heinz Schilfarth* und *Heinz-Günther Kaul*

(Mit 3 Figuren im Text)

(Eingegangen am 9. März 1949)

In dieser Arbeit werden eine Reihe von Oxysäureestern rein hergestellt und ihre Oberflächenspannung sowie die ihrer Lösungen gemessen.

Die Herstellung der Ester erfolgte nach den üblichen Verfahren. Lediglich bei der Herstellung der Hydracrylsäureester sind besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich, da schon geringste Spuren von Schwefelsäure die Bildung von Acrylsäureestern verursachen. Die Hydracrylsäure selbst wurde aus Äthylencyanhydrin gewonnen. Sie ist nicht destillierbar im Gegensatz zu ihren Estern.

Die Messungen der Oberflächenspannung wurden bei 20° nach der Methode des maximalen Blasendrucks[1]) mit dem Kapillarimeter nach Dr. Cassel mit Stickstoff als Inertgas durchgeführt. Die Meßwerte sind

[53]) F. Lynen, B. 73, 367 (1940). — F. Lipmann, Adv. Enzym. 6, 231 (1946).
[54]) Jl. biol. chem. 159, 21 (1945).
[1]) Prinzip nach S. Sudgen, Chem. Soc. 121, 858 (1922).

in der Tab. 1 und in Fig. 1 zusammengefaßt. In den Tab. 2 und 3 sind außerdem die gemessenen Siedepunkte und Dichten der untersuchten Substanzen aufgeführt.

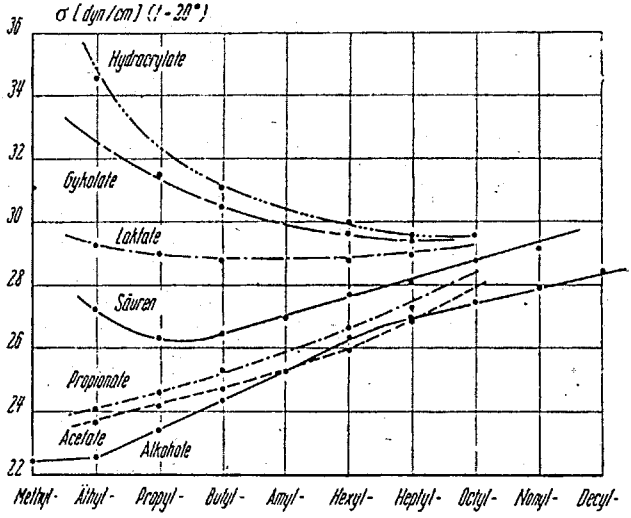


Fig. 1

Tab. 1. Oberflächenspannung in dyn/cm

	Äthyl	Propyl	Butyl	Hexyl	Heptyl
Essigsäure	23,69	24,28	24,72	25,92	26,89
Propionsäure	24,12	24,61	25,38	26,60	27,28
Glykolsäure	—	31,55	30,43	29,66	29,40
Milchsäure	29,20	29,00	28,80	28,86	28,88
Hydracrylsäure	34,52	—	31,10	30,10	29,54

Tab. 2. Siedepunkte

	Äthyl	Propyl	Butyl	Hexyl	Heptyl
Essigsäure	—	101,8/765	124,5/765	169—169,2/763	191/760
Propionsäure . .	—	22—122,3/755	145—146/755	73—74/10	124—125/14
Glykolsäure . .	—	72,3/14	84/14	106—107/12	124—125/14
Milchsäure . .	—	170—172/760	81—81,3/14	105—106/12	118—118,7/11
Hydracrylsäure . .	91—92/19	—	116—118/20	141—142/18	140—144/11

Tab. 3. Spez. Gewichte bei 20°

	Äthyl	Propyl	Butyl	Hexyl	Heptyl
Essigsäure	0,8993	0,8851	0,8809	0,8729	0,8690
Propionsäure	0,8907	0,8806	0,8758	0,8709	0,8671
Glykolsäure	—	1,0526	1,0233	0,9950	0,9855
Milchsäure	—	1,0027	0,9832	0,9544	0,9441
Hydracrylsäure	1,0605	—	1,0046	0,9615	0,9315

Wie Fig. 1 zeigt, in die auch die bekannten und teilweise nachgeprüften Oberflächenspannungswerte der reinen Alkohole und Säuren mitaufgenommen sind, erhöht die Einführung einer Oxygruppe die Oberflächenspannung vor allem der niederen Glieder erheblich, und zwar zeigt sich OH in β- wirksamer als in α-Stellung. Mit Verlängerung der Esterkette wird der Einfluß der OH-Gruppe immer geringer, so daß man sogar ein Absinken der Oberflächenspannung beobachtet, das sich in geringem Maße auch schon bei den normalen Säureestern zeigt. Die Oberflächenspannungswerte werden damit immer gleichmäßiger und paraffinähnlicher. Errechnet man die molaren Oberflächenenergien, so gehen trotz der erheblichen Unterschiede im Gang der spez. Gewichte (Säuren und Ester fallend, Alkohole steigend) alle Kurven nahezu in Gerade über (Fig. 2). Zum besseren Vergleich ist hier auf der Abscisse die Anzahl der C-Atome im Molekül eingetragen. Damit rücken die Reihen mit nur einer Hydroxyl- bzw. Carbonylgruppe, also die Alkohole, Essigsäure- und Propionsäureester, auf eine Gerade zusammen, wenn man den Estersauerstoff außer Betracht läßt. Die Säuren mit Hydroxyl und einem freien Sauerstoff am gleichen C-Atom liegen

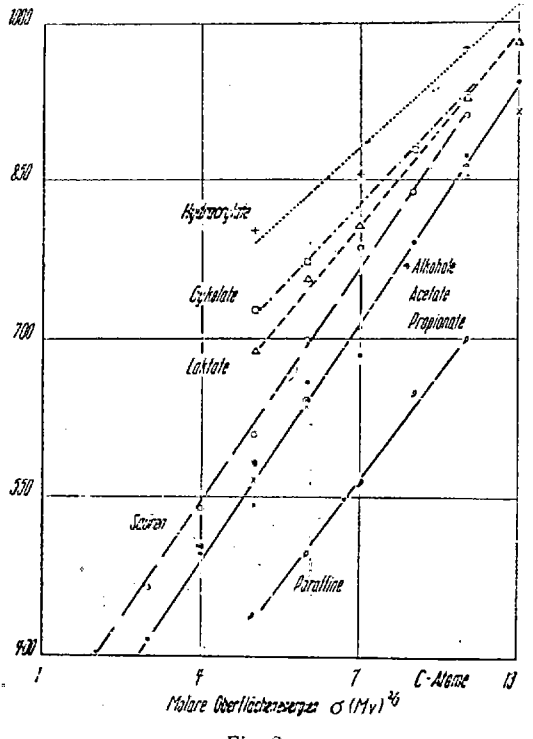


Fig. 2

etwas darüber. Tritt die Hydroxylgruppe an ein zweites C-Atom, also in α- oder in β-Stellung, so erhöht sich die Oberflächenenergie weiter, wobei es noch von Bedeutung ist, ob die Hydroxylgruppe endständig ist. Alle Geraden zeigen ein Zusammengehen bzw. Überschneiden bei höheren Gliedern. Diese Verringerung der Unterschiede ist ein Maß für die Annäherung der Reihen an die Paraffine, wenn auch ein Zusammenlaufen mit den ebenfalls eingezeichneten Paraffinen nicht erfolgt.

Die Anfangswerte der Reihen müssen ein Maß für die strukturellen Besonderheiten der Reihen sein und sich daher auch in anderen Eigenschaften der gleichen Moleküle erkennen lassen. Man findet daher auch bei den Estern die gleiche Reihenfolge bei den Verdampfungswärmen, während die Alkohole und Säuren, da sie nicht in übereinstimmenden Zuständen vorliegen, diesen Vergleich nicht erlauben. Daß die gleichen Kräfte auch in Lösungen wirksam sind, erkennt man, wenn man aus den gefundenen Oberflächenspannungserniedrigungen von Wasser (Tab. 4)

Tab. 4

Mol / L.	dyn / cm	Mol / L.	dyn / cm
Essigsäurepropylester		Propionsäurepropylester	
0,0024	71,28	0,0035	69,34
0,0035	70,75	0,0041	68,79
0,0047	70,02	0,0057	67,52
0,0057	69,49	0,0065	67,06
Essigsäurebutylester		Propionsäurebutylester	
0,0022	69,58	0,0022	67,72
0,0027	69,38	0,0029	66,06
0,0031	68,26	0,0031	65,56
0,0042	66,94	0,0041	63,90
0,0068	64,88	0,0057	61,06
Essigsäurehexylester		Propionsäurehexylester	
0,0013	65,32	0,00072	66,64
0,0014	64,29	0,00073	66,58
0,0021	61,18	0,00097	65,03
0,0029	58,72	0,00010	64,29
Essigsäureheptylester		Hydracrylsäurebutylester	
0,00041	68,99	0,0019	70,75
0,00057	67,02	0,0028	69,90
0,00064	66,73	0,0034	67,82
0,00096	63,41	0,0054	67,82
Hydracrylsäureäthylester		Hydracrylsäurehexylester	
0,0027	72,04	0,0008	64,88
0,0034	71,85	0,0012	61,65
0,0051	71,55	0,0022	56,95
0,0059	71,30	0,0050	49,27

die Tangenten-Logarithmen der Neigungswinkel ermittelt und diese wiederum gegen die Anzahl der C-Atome im Molekül aufträgt.

Es ergibt sich in den Anfangswerten die gleiche Reihenfolge, natürlich im umgekehrten Sinne, da die Substanz mit geringster Oberflächenspannung die des Wassers am stärksten erniedrigt. Man findet jedoch keine Parallelität, wie sie Merckel[2]) gefunden hatte und wie sie der strengen Gültigkeit der Traube-Regel entsprechen würde, sondern ein Zusammenlaufen und Überschneiden bei höheren Gliedern in ähnlicher Weise wie bei den molaren Oberflächenenergien, ohne daß man bei der Schwierigkeit der Messungen dem Gang der Kurven im einzelnen zuviel Gewicht beilegen dürfte.

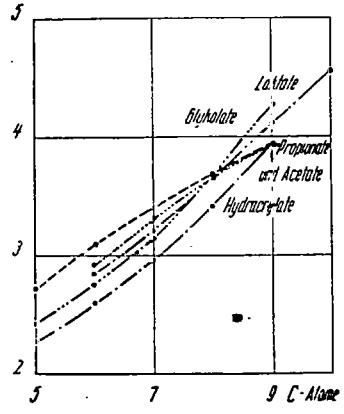


Fig. 3

Besser als der Gleichung von Szyszkowski[3]) genügen die gefundenen Werte der Oberflächenspannungserniedrigung der theoretisch besser begründeten Formel von Volmer[4]).

$$\sigma_M - \sigma_L = \frac{RT \cdot c}{k + \beta c}$$

(σ_M = Oberflächenspannung, Lösungsmittel.
σ_L = Oberflächenspannung, Lösung.
c = Konzentration.
k und β = Konstanten.)

Errechnet man aus der Konstanten β dieser Formel den mittleren Platzbedarf einer Molekel in der Oberfläche gleich $\frac{2\beta}{N}$ so erhält man ziemlich gleichmäßig für alle Glieder 20 A°², also einen Platzbedarf, wie er für ein Paraffin ermittelt wurde, das senkrecht bzw. nahezu senkrecht zur Oberfläche steht. Läge eine derartige Anordnung streng vor, so könnten sich die Dipolgruppen dieser Verbindungen in der Oberfläche fast nie bemerkbar machen. Bei ihrem starken Einfluß kann daher die senkrechte Einstellung nur der wahrscheinlichste Fall bei genügend tiefen Temperaturen sein, der durch die Wärmebewegung immer wieder aufgehoben wird. Auch bei den reinen Flüssigkeiten kann bei dem starken Einfluß der Dipole eine Lage der Moleküle senkrecht zur Oberfläche nur als wahr-

[2]) Kolloidchem. Beitr. 45, 424 (1937).
[3]) Z. phys. Chem. 64, 385 (1908).
[4]) Z. phys. Chem. 115, 253 (1925).

scheinlichster Fall bei genügend tiefen Temperaturen angenommen werden. Abnorme Eötvös-Konstanten nehmen daher auch mit Erhöhung der Temperatur immer mehr Normalwerte an.

Der spezifische Einfluß der Struktur auf die molaren Oberflächenenergien macht diese vielleicht zu einer Strukturanalyse wertvoll, ähnlich wie der mit der Langmuir-Pockels-Waage ermittelte Flächenbedarf benutzt wurde.

Berichtigung

Band 562, S. 131, erste Zeile muß es heißen: Bis[p-isocyanato-phenyl]-1,1-cyclohexan. Konstitution: $C_6H_{10}[C_6H_4NCO]_2$.

(Abgeschlossen am 26. Mai 1949)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg Obb.; für den Anzeigenteil: Anton Burger, Weinheim/Bergstr. — Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstr. Printed in Germany. — Druck: A. Bagel, Düsseldorf.

FONDS ZUR FÖRDERUNG DER CHEMIE

Der „Fonds zur Förderung der Chemie" in der „Gesellschaft Deutscher Chemiker", der unter anderem die Aufgaben der zur Zeit nicht aktionsfähigen „Justus-von-Liebig-Gesellschaft zur Förderung des chemischen Unterrichts" übernommen hat, ist für das Jahr 1949/50 wieder in der Lage, Stipendien an überdurchschnittlich begabte junge Chemiker zu vergeben. In erster Linie kommen Herren in Frage, die kurz zuvor promoviert haben und in Ausnahmefällen auch bedürftige Doktoranden.

Anträge können nur von Hochschullehrern unter Beifügung des Lebenslaufes und einer kurzen Skizzierung der beabsichtigten Forschungsarbeit der Betreffenden eingereicht werden und sind zu richten an

Professor Otto Bayer · (22c) Leverkusen-Bayerwerk

Nächster Meldetermin: 15. Juni 1949

Nervomed

Unschädliches Sedativum
und Nerventonicum
mit Bromsalzen
und Pflanzenextrakten.

Philopharm Chem.-pharm. Fabrik, Quedlinburg / Harz

SOEBEN ERSCHIEN

F. A. HENGLEIN

Grundriß der Chemischen Technik

Ein Lehrbuch für Studierende der Chemie und des Ingenieurfaches, ein Übersichtsbuch für Chemiker und Ingenieure im Beruf.

—

4. und 5. neubearbeitete Auflage 1949 — gr. 4° — 636 Seiten mit 2 mehrfarbigen und 3 einfarbigen Tafeln sowie 300 Abbildungen im Text und 70 Tabellen. — In Halbleinen DM 34,—.

Die Vorzüge des Buches sind der flüssige Stil, die lebendige Darstellung und die klare Anordnung des ungeheuren Stoffes. In einem ersten Teil „Allgemeine Technologie" werden die chemisch-technischen Reaktionen, Arbeitsmethoden, Apparaturen, Anlagen und Fabriken behandelt. Am Ende dieses Abschnittes wird ein Hinweis auf den Aufbau und die Bedeutung der deutschen chemischen Industrie und die Weltkonzerne der chemischen Industrie gegeben. In dem zweiten speziellen Teil werden die chemisch-technische Erzeugung von Stoffen, Veredelung von Rohstoffen der leblosen und der lebenden Natur, und die Verarbeitung von Erzeugnissen der chemischen Industrie und die Anwendung ihrer Verfahrenstechnik zur Erzeugung von Gebrauchsgütern beschrieben.

Schon gleich nach Erscheinen der 1. Auflage wurde in den Besprechungen der Fachzeitschriften darauf hingewiesen, daß sich das Buch durch seine Vielseitigkeit und durch das Bestreben, immer die allgemeinen Zusammenhänge im Auge zu behalten, vorteilhaft auszeichne. Wesentliche Änderungen und eine beträchtliche Erweiterung des Umfangs sind die Merkmale dieser neubearbeiteten Auflage. Dies entspricht der raschen Entwicklung der Chemischen Technik in den letzten Jahren. Weniger wichtige oder alte Verfahren wurden kürzer behandelt, die neuesten Verfahren dagegen, über die sich im Schrifttum nur verstreut Mitteilungen finden, eingehend beschrieben. Obwohl neue Abschnitte eingefügt worden sind, konnte doch die frühere bewährte Grundeinteilung beibehalten werden. So wird sicherlich auch diese neue Bearbeitung des Werkes viele Freunde und Leser finden.

VERLAG CHEMIE, GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

Vor kurzem erschien
Beiheft zu der Zeitschrift
»*Angewandte Chemie*«

Nr. 55

BEITRÄGE ZUR OXYDATION VON CELLULOSE MIT STICKSTOFFDIOXYD

Von Dr. Oskar Pfeiffer und Dr. Deodata Krüger† · 1949 · 85 Seiten mit 33 Abbildungen und 28 Tabellen im Text
Kart. DM 9,—

Es wird die Oxydation von Fasern aus regenerierter Cellulose mit Stickstoffdioxyd und ihre textile Auswirkung behandelt. Der erste Teil von Dr. O. Pfeiffer und Mitarbeitern enthält Untersuchungen über den Reaktionsverlauf und die Fasereigenschaften. Im zweiten Teil beschreibt Dr. Deodata Krüger die Salzbildung und die Methoden zur Charakterisierung von NO_2-Oxycellulosen. (Ein Auszug der Arbeit erschien in »Angewandte Chemie« 59, 276 [1947].)

VERLAG CHEMIE, GMBH
WEINHEIM/BERGSTR.

Säureschutzbau

seit 35 Jahren!

Wir bauen
Behälterauskleidungen jeder Art

Spezialität:
Säurefeste Fußböden, Wandbeläge
In bewährter Qualität und Ausführung

Liefern
Normalsteine, Normalplatten,
Formplatten, Spezial-Säurekitte,
Sekurit-Säurelack, Sekuritkitte

Kostenlose Beratung
Auf Wunsch Ingenieurbesuch

Friedrich Rößler
Fabrik säurefester Produkte
Bensheim/Bergstraße

Außer anderen sofort lieferbaren schweizerischen Büchern, deren Liste Sie bei uns anfordern wollen, bieten wir an:

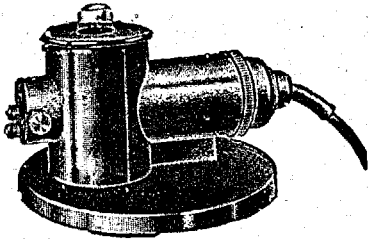
F. L. BREUSCH
Lehrbuch der gesamten Chemie

1948, Gr. 8°, IV, 604 Seiten mit 86 Figuren, in Leinen gebunden DM 32,—

In der „CHIMIA" 1949, Nr. 1 wurde das Werk wie folgt besprochen:
„Das vorliegende Buch stellt die erste deutsche Übersetzung des Werkes von F. L. Breusch (Professor der Chemie und Direktor des II. chemischen [biochemischen] Institutes an der Universität Istanbul) dar, das in türkischer Sprache schon die 3. Auflage erlebt hat. Sein Inhalt entspricht einer zweisemestrigen, wöchentlich vierstündigen Experimentalvorlesung über Chemie vor Studenten der Medizin. Es geht aus von den allgemeinen physikalisch-chemischen Grundlagen und gibt hierauf eine Darstellung der anorganischen und der organischen Chemie, soweit sie vom Mediziner, Pharmazeuten, Naturwissenschaftler und vom Chemiker (in den ersten Semestern) erwartet werden darf. Der Verfasser schält das Wesentliche der gesamten Chemie mit großer Klarheit und sehr übersichtlich heraus. Im ersten mehr physikalisch-chemischen Teil werden modernste Anschauungen vermittelt, während der anorganische und organische Teil eher der klassischen Auffassung folgt." H. Mohler.

DEUTSCHE VERSAND- und EXPORT-BUCHHANDLUNG · STUTTGART · Eberhardbau
Das Haus der Auslieferungsstelle fast aller Verleger

Lichtelektrisches Becherglas-Kolorimeter



Neue Zusatzgeräte für automatische Titration,
für Fluoreszenz- und Trübungsmessungen

Verlangen Sie unsere neue Sammelliste

DR. B. LANGE

Spezialfabrik lichtelektrischer Zellen und Apparate

Berlin-Zehlendorf, Hermannstraße 14-18. Telefon 84 81 22

CHEMIKALIEN
für Pharmazie und Technik

REAGENZIEN
in höchster Reinheit

FIXANAL-SUBSTANZEN
für die Maßanalyse

RIEDEL-DE HAËN A.-G. SEELZE BEI HANNOVER

SÄURESCHUTZBAU
HOTTELET & CO K.G
BERLIN-ZEHLENDORF · MÖLLERPFAD 5 · TEL. 73 14 29

Alle den Anzeigenteil betreffenden Anfragen und Zuschriften sind ausschließlich zu richten an:
Verlag Chemie, GmbH., Anzeigenverwaltung, Weinheim/Bergstr.